

Aus: Kinderklinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Helge

MORBUS CROHN im Kindesalter

**Eine Studie durchgeführt am Krankengut
Berlin/Westend 1977/81**

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

Bernhard Zahn
Berlin

1983



Aus: Kinderklinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Helge

MORBUS CROHN im Kindesalter

**Eine Studie durchgeführt am Krankengut
Berlin/Westend 1977/81**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

Bernhard Zahn
Berlin

Referent: Professor Dr. D. Kaiser

Korreferent: Professor Dr. Werner

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.08.83

MEIN LIEBES LEBEN

1. Mein Leben ist ein Buch, das ich
2. mit der Zeit füllen werde.
3. Ich werde es schreiben, wie
4. ich es erleben werde.
5. Ich werde es schreiben, wie
6. ich es erleben werde.
7. Ich werde es schreiben, wie
8. ich es erleben werde.
9. Ich werde es schreiben, wie
10. ich es erleben werde.
11. Ich werde es schreiben, wie
12. ich es erleben werde.
13. Ich werde es schreiben, wie
14. ich es erleben werde.
15. Ich werde es schreiben, wie
16. ich es erleben werde.

MEINEN LIEBEN ELTERN

1. Ich liebe euch, meine Eltern,
2. wie ich euch liebe.
3. Ich liebe euch, meine Eltern,
4. wie ich euch liebe.
5. Ich liebe euch, meine Eltern,
6. wie ich euch liebe.
7. Ich liebe euch, meine Eltern,
8. wie ich euch liebe.
9. Ich liebe euch, meine Eltern,
10. wie ich euch liebe.
11. Ich liebe euch, meine Eltern,
12. wie ich euch liebe.
13. Ich liebe euch, meine Eltern,
14. wie ich euch liebe.
15. Ich liebe euch, meine Eltern,
16. wie ich euch liebe.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1.	Einleitung 1
2.	Beschreibung der an Morbus Crohn erkrankten Kinder 3
3.	Klinische Symptomatik 4
3.1	Frühsymptome 4
3.2	Klinischer Befund bei Diagnose 5
3.3	Häufige Fehldiagnosen 9
4.	Technische Untersuchungen bei Diagnose 12
4.1	Laborchemische Untersuchungen 12
4.2	Radiologische Untersuchungen 15
4.3	Endoskopische Untersuchungen 29
5.	Therapie des Morbus Crohn 35
5.1	Prednisolon/Salicylazosulfapyridine- Therapie 35
5.1.1	Einstellung der Therapie 35
5.1.2	Nebenwirkungen, Begleiterscheinungen 37
5.1.3	Therapieergebnisse in der Frühphase 38
5.1.4	Rezidive 41
5.1.4.1	Therapie des Rezidivs 47
5.1.4.2	Ergebnisse der Rezidivbehandlung 48
5.2	Erweiterung des medikamentösen Spek- trums durch Azathioprin 50
6.	Bestandaufnahme bei Studienende 53
7.	Besprechung der Ergebnisse 56
8.	Zusammenfassung 60
9.	Literatur 62

1. EINLEITUNG

Die Diagnose M. Crohn zählte bis vor wenigen Jahren zu den Raritäten innerhalb des pädiatrischen Krankenguts. Fast ausschließlich waren die von dieser Krankheit betroffenen Patienten im Erwachsenenalter.

In den letzten 10 Jahren hat sich hier ein deutlicher Wandel vollzogen, der schließlich dazu führte, daß die Behandlung an M. Crohn erkrankter Patienten für den gastroenterologisch tätigen Pädriater sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine exponierte Stellung einnimmt.

Dieser ersten Herausforderung werden auch eine zunehmende Anzahl von Publikationen gerecht. Zunächst waren es besonders U. Krause et al. (1971)²² und die Arbeitsgruppe um B. Rogers (1971)³⁰, die über einen verhältnismäßig großen Anteil junger M. Crohn Patienten an dem von ihnen betreuten Gesamtkrankengut berichteten. Nahezu die Hälfte der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht das 2. Lebensdezennium überschritten, bei knapp über 20% traten erste Symptome schon vor dem 15. Lebensjahr auf.

Dabei belegen diese und weitere epidemiologische Untersuchungen aus Skandinavien und England eine wachsende Inzidenz mit einem unproportional hohen Anteil Jugendlicher.^{23,27} Die Autoren dieser Studien betonen, daß die häufiger gestellten Diagnosen sich nicht mit einer verbesserten Diagnostik erklären lassen, sondern ein reales Anwachsen ausdrücken.

Verfolgt man die gastroenterologische Literatur der sechziger Jahre, so wird dort ein durchschnittliches Alter von 28-32 Jahren bei Beginn des M. Crohn beschrieben,²⁵ dagegen gehen neuere Veröffentlichungen schon von einem mittleren Alter bei Diagnose von 20-24 Jahren aus (Bergmann/Krause 1975^{1a}).

Für den deutschsprachigen Raum sei hier besonders die

Schlangenbader Studiengruppe erwähnt. Im Jahre 1977 wurden von dieser multicentrischen Projektgruppe erste Ergebnisse veröffentlicht, die auch für Mitteleuropa die wachsende Anzahl jugendlicher Neuerkrankter mit M. Crohn dokumentierte. Demnach wurde an den mitarbeitenden 24 Kliniken zwischen 1965 und 1972 ebenso häufig die Diagnose eines M. Crohn gestellt ($n=25$) wie allein für das Jahr 1976 ($n=23$).

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit besteht darin, erste Erfahrungen wiederzugeben, die wir an unseren Patienten im Berliner Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus machen konnten. Dieser Bestandsaufnahmedienen die Schlangenbader Kriterien als Leitschiene. Dabei kann eine Beschreibung des M. Crohn nur dann vollständig sein, wenn immer wieder als wichtigste Differentialdiagnose die Colitis ulcerosa zur Abgrenzung herangezogen wird. Demnach ergeben sich aus diesem inhaltlichen Grundanliegen folgende drei Fragen als Gegenstand in der Diskussion.

1. Welche klinischen Symptome müssen im Frühstadium der Erkrankung an einen M. Crohn denken lassen?
2. Existieren für den M. Crohn typische biochemische, endoskopische, histologische und radiologische Befunde?
3. Wie setze ich die zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten im akuten Stadium und im Intervall ein?

2. BESCHREIBUNG DER AN MORBUS CROHN ERKRANKTEN KINDER

In dieser Studie wird der Krankheitsverlauf bei 11 unselektionierten Jugendlichen geschildert, bei denen die Diagnose eines Morbus Crohn im Berliner Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus zwischen 1977 und 1979 gestellt wurde. Bei den acht Jungen und drei Mädchen lag der Beginn der Erkrankung vor dem 15. Lebensjahr (6 1/12 - 14 7/12 Jahre). Sie waren bei gesicherter Diagnose 6 10/12 - 16 2/12 Jahre alt. (Tab. 1)

Patient Nr.	Initialen	Geschl.	Lebensalter bei:		
			Symptombeginn	Diagnose	Beobachtungsdauer
1	G.R.	♂	14 7/12 J.	16 2/12 J.	3 2/12 J.
2	M.F.	♂	6 1/12 J.	6 10/12 J.	3 7/12 J.
3	L.C.	♀	7 J.	8 8/12 J.	4 J.
4	S.M.	♂	12 5/12 J.	12 6/12 J.	2 J.
5	K.U.	♂	8 J.	10 2/12 J.	4 5/12 J.
6	G.M.	♂	11 5/12 J.	11 8/12 J.	3 J.
7	W.M.	♂	13 J.	15 5/12 J.	2 5/12 J.
8	L.B.	♀	8 4/12 J.	12 11/12 J.	4 2/12 J.
9	Y.E.	♀	12 1/12 J.	13 8/12 J.	2 4/12 J.
10	B.G.	♂	11 5/12 J.	14 6/12 J.	4 6/12 J.
11	H.C.	♂	8 J.	11 8/12 J.	3 3/12 J.

Tabelle 1: Patienten mit Morbus Crohn

3. KLINISCHE SYMPTOMATIK

3.1 FRÜHSYMPTOME

Aus den anamnestischen Daten der Patienten und deren Eltern wurde zunächst versucht, Aufschlüsse über den Krankheitsbeginn und das Anfangsstadium des M. Crohn zu erhalten. Danach klagten die Jugendlichen regelmäßig über Bauchschmerzen und mit einem gewissen zeitlichen Abstand über Durchfälle als Anfangssymptome (Tab. 2). Eine Stuhlfrequenz von mehr als 5 Stühlen pro Tag bildete die Ausnahme. Weiterhin hat als ein auf M. Crohn hinweisendes Symptom ein Gewichtsstillstand zu gelten, der ursächlich mit durch die katabole Gesamtsituation der ausgedehnten chron. Entzündung bedingt ist. Dabei ist dieses Symptom sicherlich multifaktoriell bedingt. So versuchten fünf Jugendliche durch Nahrungsverweigerung eine ansonsten auftretende postprandiale Schmerzverstärkung im Abdomen zu verhindern. Auf die Befunde im Zusammenhang mit der bei M. Crohn zu bestimmenden Malabsorption wird weiter unten eingegangen.

Das frühe Stadium des M. Crohn ist maßgeblich durch die beiden Symptome Bauchschmerzen und Durchfälle geprägt, wobei die Kinder besonders stark an den meist im rechten Unterbauch auftretenden Schmerzen leiden. Diese Beschwerden sind von einander wechselnder Stärke, ohne daß sie jedoch in der Regel sistieren.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bauchschmerzen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gewichtsverlust	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diarrhoe	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Übelkeit/Erbrechen	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-
Temperatur $\geq 38^{\circ}$ C	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-
Anorexia	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Anorektale Läsionen	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+
Blut im Stuhl	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
Arthralgien	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+

Diesen Hauptsymptomen sind eine Reihe weiterer wichtiger Symptome unterzuordnen, deren Unterschied darin besteht, daß sie seltener auftreten, für den Patienten meist nicht so belastend sind und auch dann verschwinden, wenn die Krankheitsaktivität anhält. Dieses gilt für blutige Stühle, die bei vier Jugendlichen unregelmäßig auftraten (Tab. 2). Fünf Patienten hatten Analfissuren in der Anamnese. Fieber gehörte in dem pädiatrischen Krankengut zu den häufiger genannten Symptomen. Bei sechs Kindern ließen sich zeitweise Temperaturen über 38°C ablesen. Von den vorgestellten Patienten klagten fünf Jugendliche schon in der Frühphase über Schmerzen in den großen Gelenken (Knie-, Sprunggelenk). Weitere extraintestinale Manifestationen traten nicht auf.

3.2 KLINISCHER BEFUND BEI DIAGNOSE

Eine eingehende ärztliche Untersuchung ergab bei zehn Patienten einen abdominalen Druckschmerz mit einer bei sieben Jugendlichen deutlichen Abwehrspannung (Tab. 3). Dennoch konnte bei drei Patienten eine Resistenz im rechten Unterbauch getastet werden. Durchfälle wurden bei sechs Jugendlichen beobachtet. Sichtbare Blutbeimengungen konnten bei vier Kindern gesehen werden; okkultes Blut in einem Fall (Nr. 8). Anorektale Läsionen (Fissuren, Rhagaden, Abszesse) hatten fünf Kinder. Mundwinkelrhagaden sah man bei drei Kindern. Temperaturspitzen über 38°C fanden sich bei fünf Patienten. An weiteren extraintestinalen Symptomen fanden sich bei zwei Kindern Trommelschlegelfinger, während zum Zeitpunkt der Diagnose bei keinem Patienten Arthralgien bestanden.

Auch in unserem Patientengut stellten sich als sehr ernste Komplikationen des M. Crohn die Auswirkungen auf die Wachstums- und Gewichtsentwicklung dar.

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----

Alter bei Diagnose 16,2 6,8 8,7 12,5 10,2 11,7 15,4 12,9 13,7 14,5 11,7

Abdomen:

Abwehrspannung

Druckschmerz

Resistenz

Diarrhoe

Blut im Stuhl

Fieber

Anorektale Läsionen

Periorale Läsionen

Trommelschlegel-

finger

Abwehrspannung	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Druckschmerz	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Resistenz	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Diarrhoe	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+
Blut im Stuhl	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Fieber	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-
Anorektale Läsionen	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-
Periorale Läsionen	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-
Trommelschlegel-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
finger	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-

Tabelle 3: Befunde bei Diagnose

Schwerste Retardierungen mit einer Körperlänge unter oder auf der altersentsprechenden 3er Percentile fanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bei fünf Jugendlichen (Nr. 1, 7, 8, 9, 10) (Tab. 4). Es handelte sich hierbei durchweg um ältere Kinder (≥ 12 10/12 Jahre), während unsere jüngeren Kinder (≤ 12 10/12 Jahre: Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 11) normal groß waren und zu Gleichaltrigen nur einen geringen Gewichtsrückstand aufwiesen. Erwartungsgemäß zeigten sich auch bei der älteren Gruppe größere Retardierungen in der Knochenentwicklung, die mit einer deutlich verzögerten Sexualentwicklung parallel verlief (Tab. 4).

Soweit Längen- und Gewichtsmessungen vor Krankheitsbeginn verfügbar waren, ließ sich bei zwei der fünf älteren Patienten (Nr. 8, 10) ein Sprung von der 50er bzw. 75er Percentile unter die altersentsprechende 3er Percentile erkennen (Tab. 5). Zusätzlich hatte die chronisch entzündliche Darmerkrankung bei weiteren drei Kindern zu einer Verzögerung in der Entwicklung geführt (Nr. 3, 5, 11).

Patient Nr.	Lebensalter	Knochenalter	Reifestadium	Körperlänge ¹	Körpergewicht ¹
1	16.2	12	I-II	< 3	< 3
2	6.8	7	I	50-75	50-75
3	8.7	8.5	I	75-90	50
4	12.5	12.5	I	90-97	50-75
5	10.2	10	I	50	25
6	11.7	11	I	50	10-25
7	15.4	13	II-III	3	< 3
8	12.9	8-9	I	< 3	< 3
9	13.7	12	II-III	< 3	< 3
10	14.5	11.5	II	< 3	< 3
11	11.7	10	I	25-50	10-25

Tabelle 4: Entwicklungsstatus bei Diagnose

¹ Maßeinheit: Percentile

Pat.Nr.	Körperlänge:(Percentile) vor Krankheitsbg. b.Diagnose	Körpergewicht:(Percentile) v.Krankheitsbg. b.Diagnose		
2	90-97	50-75	90-97	50-75
3	97	75-90	75	50
5	75	50	90	25
8	75	< 3	50	< 3
10	75	< 3	75	< 3
11	50-75	25-50	50-75	10-25

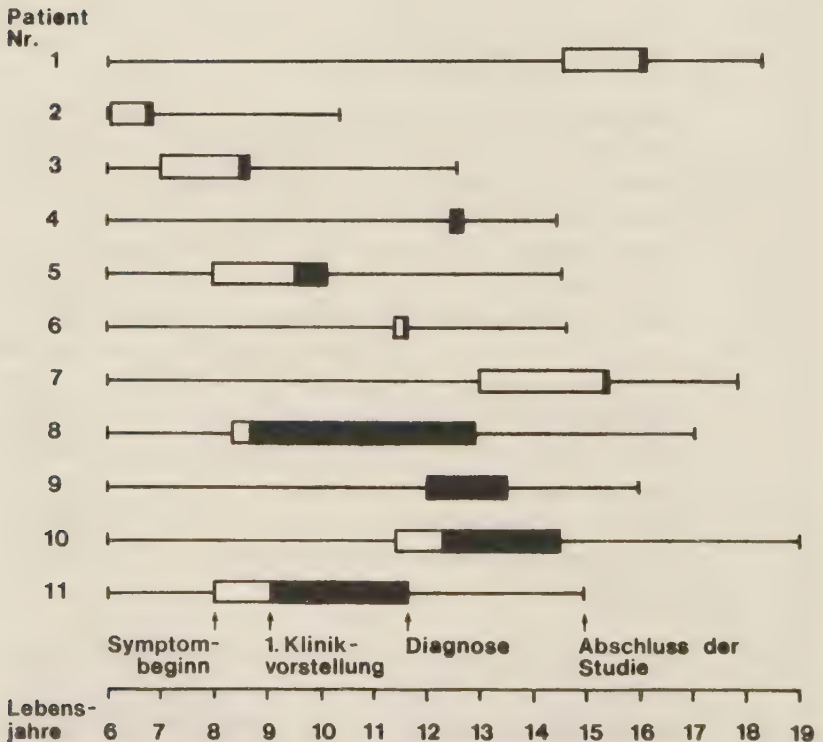
Tabelle 5: Auswirkungen des Morbus Crohn auf die Wachstums- und Gewichtsentwicklung

3.3 HÄUFIGE FEHLDIAGNOSEN

Die uncharakteristische Klinik und die Seltenheit der Diagnose einer M. Crohn bei Kindern, macht es verständlich, daß zunächst eine Reihe anderer Erkrankungen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden mußten. Die diagnostischen Schwierigkeiten im Anfangsstadium drücken sich in einer durchschnittlichen Verzögerung der Diagnose von knapp zwei Jahren (1 Mo. - 4 8/12 Jahre) aus (Fig. 1). So konnten nur bei drei der elf Jugendlichen schon im 1. Jahr nach Beginn der Erkrankung die aufgetretenen Symptome im Sinne eines M. Crohn interpretiert werden. Nach erstmaliger Vorstellung der Patienten in unserer Klinik vergingen im Durchschnitt 12.8 Monate (1-52 Monate), bis die Diagnose gesichert werden konnte.

Als klinische Symptome imponierten bei drei Patienten (Nr. 9-11) Durchfälle mit makroskopisch sichtbaren Blutbeimengungen. Die im Röntgenbild gesehene Veränderungen ließen eine eindeutige Zuordnung

weder in Richtung eines M. Crohn noch einer Colitis ulcerosa zu, so daß aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und endoscopisch gesehener Rektumveränderungen eine Colitis ulcerosa angenommen werden mußte. An dieser Stelle sei besonders an anorektale Läsionen wie Fissuren, Aphten, Abszesse und Fisteln erinnert, deren Vorkommen eher für einen Morbus Crohn als für eine Colitis ulcerosa sprechen. Bei den zuletzt vorgestellten Patienten konnten Analfissuren und -aphten im diagnostischen Vorfeld gesehen werden.



Figur 1: Symptombdauer bis zur Diagnose

Auch in unserem Patientengut mit Morbus Crohn dominierten als diagnostische Irrtümer neben der Colitis ulcerosa eine akute Appendicitis^{16,25} (Tab. 6). So wurden drei Jugendliche (Nr. 3,6,9) auf diesen Verdacht hin laparotomiert, nachdem akut Abdominalschmerzen mit P. max. im Mc.Burney'schen Punkt aufgetreten waren, die mit Fieber und einer Leukozytose vergesellschaftet waren. Die Laparotomie brachte ein kurzes, entzündlich verdicktes Segment des term. Ileums hervor, wobei sich der intraoperativ geäußerte Verdacht eines Morbus Crohn postoperativ bestätigen ließ.

Pat.Nr.	Diagnose(n)	Radiologisch/histologisch erkrankte Darmteile
1	Anorexia	Jejunum. Ileum.
2	Gastroenteritis unkl. Genese	Ileum.
3	Appendicitis acuta	Ileum. Colon.
4	Erstdiagnose: Morbus Crohn	Ileum. Colon.
5	Gastroenteritis unkl. Genese Psychogenes Magen-Darm-Leiden	Duodenum. Ileum. Colon.
6	Gastroenteritis unkl. Genese Appendicitis acuta Anorexia Anämie	Ileum. Colon.
7	Enterocolitis unkl. Genese Psychogene Störungen Anämie Pubertas tarda	Jejunum. Ileum. Colon.
8	Anämie Zöliakie	Jejunum. Ileum. Colon.
9	Colitis ulcerosa Appendicitis acuta	Ileum. Colon. Rektum
10	Colitis ulcerosa	Ileum. Colon. Rektum
11	Colitis ulcerosa	Colon. Rektum

Abschließend sei noch auf eine sehr verhängnisvolle Spielart des M. Crohn hingewiesen. Bei zwei Patienten (Nr. 1, 8) folgten einer zunehmenden Wachstums- und Gewichtsretardierung erst im Abstand von 2 1/2 Jahren gastrointestinale Symptome. Die Kinder wurden daraufhin endokrinologisch untersucht, wobei sich jedoch kein von der Norm abweichender Befund ergab. Laborchemisch fielen damals schon eine mittelmäßig erhöhte BKS und eine eisentherapierefraktäre Eisenmangelanämie auf.

4. TECHNISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI DIAGNOSE

4.1 LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN (TAB. 7)

Eine beschleunigte BSG wurde regelmäßig gemessen, wobei Werte um 50mm in der ersten Stunde bei weitem überwogen ($n=9$).

Ebenfalls zeigte sich der Serumeisenspiegel ohne Ausnahme im Sinne eines chronisch entzündlichen Geschehens stets mittel- bis stärkergradig erniedrigt. Soweit die Eisenbindungskapazität bestimmt wurde, war sie bei vier von acht Patienten vermindert ($EBK_{tot} \leq 45 \mu\text{mol/l}$), niemals jedoch erhöht. Eine hypochrome Anämie beobachteten wir bei sechs Jugendlichen ($Hb \leq 115 \text{g/l}$). Die Leukozytenzahlen lagen im Normbereich bzw. waren bei fünf der elf Patienten nur geringfügig erhöht, dabei zeigte sich relativ häufig eine Linksverschiebung im Differentialblutbild ($n=8$). Ferner ließen sich die Thrombozyten bei sieben von neun darauf untersuchten Patientenserum als erhöht messen.

Im Gegensatz zu einem sich im Normbereich befindenden Gesamt-Eiweiß war die Albuminfraktion bei acht der elf Kinder vermindert. Als weiteres Aktivitätszeichen drückte sich in unserem Patientengut eine Erhöhung des Alpha_2 -Globulinanteils

Patient Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Parameter	Path. Werte											
BKS	≥ 15mm	15	42	26	20	38	49	60	54	115	80	35
Hb	≤ 115g/l	108	105	121	106	124	86	112	114	131	122	116
HbE	≤ 27pg	20	20,8	19,6	22,5	23,5	21,5	22,3	23,2	26,2	20,5	26,9
Hkt	≤ 37%	37	34	38	33	36	37		44	40	34	38
Leukocyten	≥ 9,0G/l	5,5	9,6	6	7,5	10,5	17,4	8,2	7,4	10,9	9,9	6,0
stabk. Gr.	≥ 3%	6	10	2	18	0	9	4	11	14	12	1
Thrombocyten	≥ 350G/l	526	467		322	410	362	421	467	488		281
Fe i. S.	≤ 10umol/l	4,1	1,8	1,6	3,8	1,1	1,7	1,6	3	4,2	5,4	5,4
EBK _{tot}	≤ 45umol/l		50,8	41,7	51,4	34,9	37,8		31	61,6	53	
Ges. Eiweiß	≥ 80g/l	59	70	71	64,3	72	71	76,8	68	83,9	87	74
Albumine	≤ 50%	39,5	42	50	52	44,5	51	45	43,5	44,2	40	46,5
Alpha ₂ -Glob.	≥ 13rel. %	13,5	17	16	11,5	15	11	14	13	17	15	16,5
Gamma-Glob.	≥ 20rel. %	23,5	18	16	17	21	20,5	23	22	21,5	25	25
IgA	≥ 250%	290	307	307	324	350	265	350	350	315	350	0,8
IgM	≥ 180%	39	171	108	101	252	114	114	163	227	121	202
IgG	≥ 1500%	1045	1244	1974	1327	2000	1684	1974	1974	1530	2000	2000
Xylose-Test	≤ 20mg%		23,9	6,3	33,2	13,2	13,1	52,1	27,3		49,1	18,2
Folsäure i. S.	≤ 5ng/ml		10,3	16			1,4	4,6	2,2	12	11	4

Tabelle 7: Laborbefunde bei Diagnose

aus (n=8); ebenso häufig eine Gamma-Globulinvermehrung. Von den quantitativen Immunglobulinen sei auf eine regelmäßige Erhöhung des IgA-Anteils hingewiesen ($\text{IgA} \geq 280\text{mg\%}$); bei einem Patienten fällt ein selektiver Ig-Mangel auf (Nr. 11). Gryboski und Spiro (1978) hatten auf diese Immunkonstellation bereits schon hingewiesen.¹⁵

In der IgG-Fraktion wiesen acht Patienten Werte über 1500mg% auf, dagegen war das Immunglobulin vom Typ M nur in 3 Fällen pathologisch über 180mg% erhöht.

Biochemische Beweise für eine Malabsorption lagen bei sechs der neun unter dieser Fragestellung untersuchten Patienten vor. So fanden sich bei vier Patienten (Nr. 3, 5, 6, 11) eine verminderte D-Xylose-Resorption; drei Patienten (Nr. 3, 7, 8) fielen durch zeitweise glänzende Fettstühle auf. Danach wurde eine pathologische Veränderung beider Parameter nur in einem Fall bestimmt (Nr. 3).

Obwohl wir bei acht Patienten gesondert Folsäurebestimmungen vornahmen, ließ sich auch dann keine megaloblastäre Anämie nachweisen, wenn die gemessenen Werte unterhalb der Normgrenze lagen (Nr. 6, 7, 8, 11). Außerdem scheint sich zu bestätigen, daß keine direkte Beziehung zwischen einem Folsäuremangel und der Lokalisation des M. Crohn besteht.⁸ Nur einmal fand sich ein B₁₂-Mangel im Serum (Nr. 8) bei insgesamt sechs auf diesen Parameter untersuchten Patienten.

Aus der großen Anzahl pathologischer Laborwerte weisen somit, wie auch von anderen Autoren^{1,9,15,16,36} betont wird, besonders die BKS, das Eisen, das Albumin und von den quantitativen Immunglobulinen die Fraktionen A und G auf ein aktives Stadium des M. Crohn hin. Ausgehend von unseren Beobachtungen scheint auch ein Folsäuremangel ein relativ sicherer Labormerkmal zu sein.

4.2 RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Der Morbus Crohn kann alle Teile des Gastrointestinaltraktes befallen. Daher führten wir bei jedem auf diese Diagnose verdächtigen Patienten eine MDP und ein Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren durch. Zur Beurteilung wurden die von der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Crohn-Studie erarbeiteten Kriterien herangezogen.¹ Die Kriterien erfassen die Lokalisation (L;l) und die Röntgenmorphologie (M;m). Sie sind in der Tabelle 8 aufgeführt. Ein großer Buchstabe gibt dem Symptom eine größere Wertigkeit (Hauptkriterium) als ein kleiner (Nebenkriterium). 0 heißt, daß das Symptom erfaßt wird, für die Diagnose aber keine Wertigkeit besitzt.

Die Kriterien gelten als erfüllt, wenn mindestens folgende Konstellation der Merkmale zusammentrifft:

2 große M	MM
1 großes M, 2 kleine m	Mmm
1 großes L, 3 kleine m	Lmm

Anhand dieser Kriterien werteten wir bei unseren Patienten die Röntgenbilder aus (Fig. 2-12).

A Lokalisation

1. L Terminales Ileum
2. l Proximales Ileum
3. l Jejunum
4. 0 Duodenum
5. 0 Magen
6. 0 Oesophagus
7. L skip lesion, 2 oder
mehr Segmente
8. L Ileum + Kolon Kontinuier-
lich (Ileokolitis).
9. L Ileum + Kolon segmental
10. L Ileum + linkes Kolon
11. l Ileum + ganzes Kolon
12. 0 mit Rektumbefall
13. l rechtes Kolon
14. L Kolon segmental, min-
destens 2
15. 0 linkes Kolon
16. 0 ganzes Kolon
17. 0 mit Rektumbefall

B Röntgenmorphologie

1. M Eingeengtes Lumen (Stenose)
2. 0 Ausdehnung in cm (Dünndarm)
3. M Wandverdickung, dokumentiert als Schlingen-
distanzierung
4. 0 Faltenwulstung
5. m Pflastersteinrelief
6. m Aphthen, spiculae
7. 0 Pseudopolyposis
8. M Fisteln
9. m Asymmetrie der Veränderungen
10. M Pseudodivertikel
11. M Intermediärsegment
12. m Mesenterialverdickung.

Figur 2:

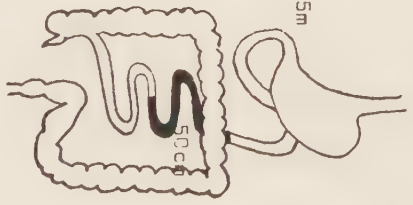
LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

- Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenbader Kriterien -

Patient No. 1

Oesophagus	☒
Magen	☒
Duodenum	☒
Jejunum	☒
Ileum	☒
Term. Ileum	☒
Coeccum	☒
Colon Ascendens	☒
Colon Transversum	☒
Colon Descendens	☒
Sigmoid	☒
Rectum	☒

1M, 3M, 10 M, 5m
5m



Kriterien
cc, M, M, m

M = 1 M = Stenose
M = 3 M = Schlingendistanzierung
M = 10 M = Pseudodivertikel
m = 5 m = Pflastersteinrelief

Diagnose: SEGMENTALE ENTERITIS

Radiologische Untersuchung: MDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Figure 3:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenhader Kriterien-

Patient No. 2

Oesophagus

Magen

Duodenum

Jejunum

Illegum

Term. Ileum

Coezum

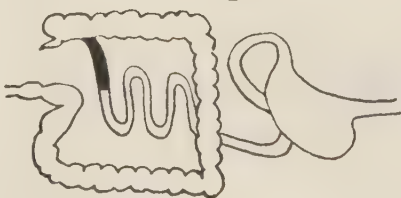
Colon Ascendens

Colon Transversum

Colon Descendens

Sigmoid

Rectum

[illegible]

Kriterien

三、二、一、

$L = 1$ L = Terminales ileum

$m = 3$ = Schlingendistanzierung

$M = 10 M = \text{Pseudodivertikel}$

$m = 12$ m = Mesenterialverdickung

Diagnose: ILEITIS TROPICAL

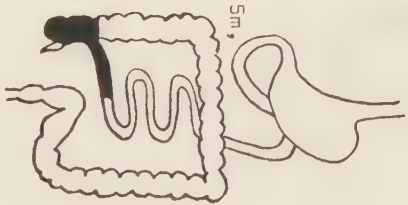
Radiologische Untersuchung: MDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Figur 4:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS -Radiologisch beurteilt anhand der Schlingenbader Kriterien-

Patient No. 3

Oesophagus	☐
Magen	☐
Duodenum	☐
Jejunum	☐
Ileum	☐
Term. Ileum	☒ 1 M, 3 M, 11 M, 5 m, 12 m
Caecum	☒ 3 M, 5 m
Colon Ascendens	☐
Colon Transversum	☐
Colon Descendens	☐
Sigmoid	☐
Rectum	☐



Kriterien

L, M, M, M, m, m

L = 8 L = Ileum + Colon (Kontin.)
 M = 1 M = Stenose
 M = 3 M = Schlingendistanzierung
 M = 11 M = Intermediäres Segment
 m = 5 m = Pflastersteinrelief
 m = 12 m = Mesenterialverdickung

Diagnose: ILEOCOLITIS (KONTIN.)

Radiologische Untersuchung: MDP
 Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

FIGUR 5:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenhader Kriterien-

Patient No. 4

Oesophagus

Magen

Duodenum

Jejunum

Ileum

Term. Ileum

Coecum

Colon Ascendens

Colon Transversum

Colon Descendens

Sigmoid

Rectum

☒

☒

☒

☒

☒

☒

3M, 5m, 12 m

☒

☒

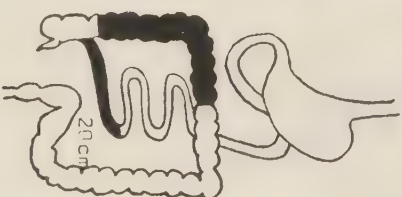
☒

☒

☒

☒

3M, 6m
3M, 6m



Kriterien

L, M, m, m, m

L = 9 L = Ileum + Colon (diskontin.)

M = 3 M = Schlingendistanzierung

m = 5 m = Pflastersteinrelief

m = 6 m = Spiculae

m = 12 m = Mesenterialverdickung

Diagnose: ILEOCOLITIS (MAY-KROHN-KR.)

Radiologische Untersuchung: MDP

Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Figur 6:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

—Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenhader Kriterien—

Patient No. 5

Oesophagus

☐ Ø

Magen

☐ Ø

Duodenum

☒ X 5m (?)

Jejunum

☐ Ø

Ileum

☐ Ø

Term. Ileum

☒ X 3M, 5m

Coecum

☒ X 3M, 5m

Colon Ascendens

☐ Ø

Colon Transversum

☐ Ø

Colon Descendens

☐ Ø

Sigmoid

☐ Ø

Rectum

☐ Ø

Kriterien

L, M, m

L = 8 L = Ileum + Colon (kontin.)

M = 3 M = Schlingendistanzierung

m = 5 m = Pflastersteinrelief

Diagnose: TLEOCOLITIS (KONTIN.)



Radiologische Untersuchung: MDP

Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Figur 7:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS
-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenhader Kriterien-

Patient No. 6

Oesophagus

Magen

Duodenum

Jejunum

Ileum

Term. Ileum

Coecum

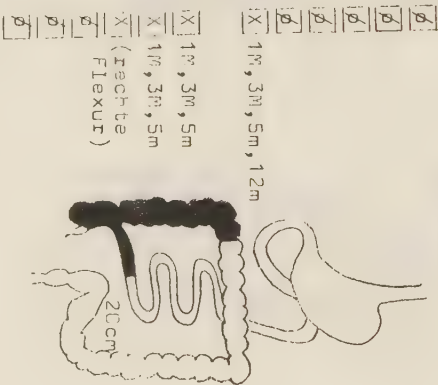
Colon Ascendens

Colon Transversum

Colon Descendens

Sigmoid

Rectum



Kriterien
L, M, N, m, n

L = S L = Ileum + Colon (kontin.)

M = 1 M = Stenose

N = 3 N = Schlingendistanzierung

m = 5 m = Pfastersteinrelief

n = 12 n = Mesenterialverdickung

Diagnose: ILEOCULITIS (KONTIN.)

Radiologische Untersuchung: HDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

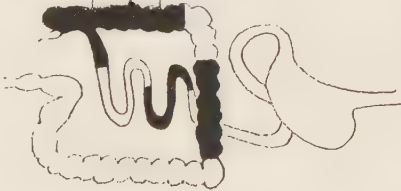
FIGUR 8:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenhader Kriterien-

Patient No.7

Oesophagus	☐	☐
Magen	☐	☐
Duodenum	☐	☐
Jejunum	☒	3M, 5m
Ileum	☐	☐
Term. Ileum	☒	1M, 3M, 5m
Coecum	☒	3M, 5m, 9m, 12m
Colon Ascendens	☒	1M, 3M, 5m, 9m
Colon Transversum	☒	1M, 3M, 5m, 9m
Colon Descendens	☐	☐
Sigmoid	☐	☐
Rectum	☐	☐



Kriterien
L, M, V, m, m, m

L = 9 L = Ileum + Cecum (12m)
M = 1 M = Stenose
M = 3 M = Schlingendistanzierung
m = 5 m = Pfistersteinrelief
m = 9 m = Excentric lesion
m = 12 m = Mesenterialverdickung

Diagnose: SEGMENTALE ENTERITIS

ILEOCOLITIS (CROHN-KR.)

+ 12m

Radiologische Untersuchung: MDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

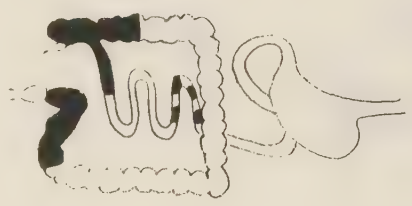
Figur 9:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS

-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenbader Kriterien-

Patient No. 8

Oesophagus	☒
Magen	☒
Duodenum	☒
Jejunum	☒ 7L, 11C, 1C M
Ileum	☒
Term. Ileum	☒ 11M, 3M, 5m
Coecum	☒ 1M, 3M
Colon Ascendens	☒ 1M, 3M
Colon Transversum	☒
Colon Descendens	☒
Sigmoid	☒ 1M
Rectum	☒ 1M



Kriterien
L, L, M, M, T

- L = 7 L = Skid lesion
- L = 9 L = Ileum + Colon (dissection)
- M = 1 M = Stenose
- M = 3 M = Schlingendistanzierung
- M = 10 M = Pseudodivertikel
- T = 5 T = Colastrotetelinfekt

Diagnose: ENTERITIS (...)

... (...)

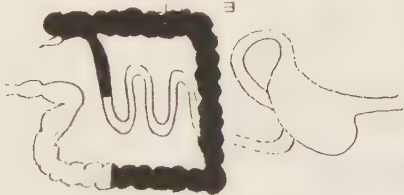
Radiologische Untersuchung: MDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Figur 10:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS
-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenbader Kriterien-

Patient No. 9

Oesophagus	☒	d
Magen	☒	e
Duodenum	☒	d
Jejunum	☒	d
Ileum	☒	d
Term. Ileum	☒	1x: 1M, 3W, 5m, 12m
Coecum	☒	1x: 3M, 8M, 5m, 12m
Colon Ascendens	☒	1x: 3W, 5m, 12m
Colon Transversum	☒	1x: 3M, 5m, 12m
Colon Descendens	☒	1x: 3M, 5m, 12m
Sigmoid	☒	d
Rectum	☒	d



Kriterien
L, W, M, N, T, T

L = 8 L = Ileum + Colon (Kontin.)
 W = 1 W = Stenose
 N = 3 N = Schlingendistanzierung
 M = 8 M = Fistel
 m = 5 m = Pflastersteinrelief
 m = 12 m = Mesenterialverdickung

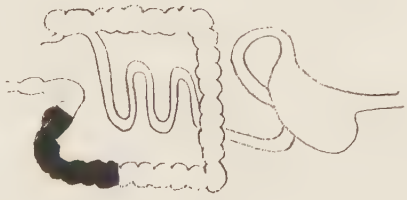
Diagnose: ILEOCOLITIS (KONTIN.)

Figur 12:

LOKALISATION DER REGIONALEN ENTERITIS
-Radiologisch beurteilt anhand der Schlangenbader Kriterien-

Patient No. 11

Oesophagus	☐	☐
Magen	☐	☐
Duodenum	☐	☐
Jejunum	☐	☐
Ileum	☐	☐
Term. Ileum	☐	☐
Coezum	☐	☐
Colon Ascendens	☐	☐
Colon Transversum	☐	☐
Colon Descendens	☒	1 M, 5 m
Sigmoid	☒	1 M, 5 m
Rectum	☐	☐



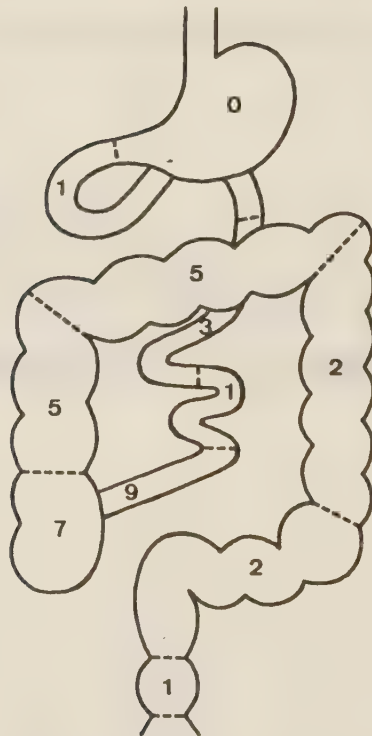
Kriterien
M, m

M = 1 M = Stenose
m = 5 m = Pflastersteinrelief

Diagnose: Die Minimalkriterien
gelten als nicht erfüllt.

Radiologische Untersuchung: MDP
Colonkontrasteinlauf im Doppelkontrastverfahren

Als radiologisch gesichert konnten somit zehn der elf Patienten gelten. Nur in einem Fall konnten die strengen radiologischen Kriterien nicht erfüllt werden (Nr. 11). Durch eine positive Histologie wurde die Verdachtsdiagnose eines Morbus Crohn bestätigt. Die radiologische Auswertung zeigte einen zumeist rechtsseitigen Befall des Gastrointestinaltrakts (Fig. 13).



Figur 13: Zusammenfassende Darstellung der radiologischen Befunde in ihrer Lokalisation zum Zeitpunkt der Diagnose

Eine kontinuierliche und diskontinuierliche Darmmanifestation traten etwa gleich häufig auf. Meist war das Colon mitbetroffen. Im einzelnen fanden sich folgende Veränderungen: Ileitis terminalis n=1, Ileocolitis contin. n=3, Ileocolitis discontin. n=2, Enterocolitis discontin. n=2, Ileocolitis contin. + Duodenitis n=1 und Jejunoileitis n=1. Bei zehn radiologisch gesicherten Morbus Crohn Patienten fanden sich in 8 Fällen eine Beteiligung von Dünn- und Dickdarm, dagegen konnten radiologische Auffälligkeiten, begrenzt auf den Dünndarm, nur bei zwei Jugendlichen festgestellt werden. Auch von anderen Autoren wird die Ileocolitis granulomatosa als häufigste Ausdrucksform des Morbus Crohn beschrieben, demgegenüber treten die Ileitis terminalis und die Colitis gran. eindeutig zurück.^{1,3,15,16,25.}

4.3 ENDOSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Rektoskopie und Coloskopie mit Stufenbiopsie ergänzen sinnvoll die Röntgenbefunde bzw. decken noch nicht faßbare Frühformen auf.² Dabei besitzt bis heute immer noch das epitheloidzellige Granulom höchste diagnostische Spezifität.^{1,7,20,24,31}

Regelmäßig führten wir eine Rektoskopie durch, die in besonderen Fällen durch eine Coloskopie ergänzt wurde. In Tab. 9 sind die für eine makroskopische Beurteilung relevanten Unterscheidungsmerkmale dargestellt, so daß in einem Teil der Untersuchungen dadurch schon eine Differenzierung zwischen den beiden Entzündungsformen gelingt. Anhand der aufgeführten Kriterien lassen sich die bei den Patienten Nr. 8, 10, 11 gesehenen Veränderungen (aphthoide Ulcera, Analfissuren, Pflastersteinrelief, Stenose) im Sinne eines M. Crohn interpretieren.

Die frühesten, makroskopisch sichtbaren Zeichen des Morbus Crohn sind die Ulcera vom aphthoiden Typ^{10,24}. Morson²⁶ deutete diese oberflächlichen

Ulcera als vergrößerte Lymphfollikel oder Flächen lymphatischen Gewebes mit Ulcerationen des darüberliegenden Epithels. Wurden diese Veränderungen endoskopisch gesehen, so gelang es durch Biopsie des Randgebietes am ehesten, eine positive Histologie zu gewinnen. Die Trefferquote ist bei anderen Schleimhautveränderungen vergleichbar gering.^{10,16}

Bei sämtlichen zehn Patienten (Pat. Nr. 1 lehnte die Untersuchung ab) wurden möglichst viele Biopsien entnommen. Die für den Morbus Crohn typischen nicht-verkäsenden Granulome fanden sich bei Patient Nr. 8 und 11 im distalen und proximalen Rektum, diese waren dagegen bei Patient Nr. 11 ausschließlich im proximalen Rektum lokalisiert. Ganz besonders wichtig war für uns das histologische Ergebnis bei Patient Nr. 5. Endoskopisch war die Rektumschleimhaut reizlos gefaltet und ohne Entzündungszeichen. Die mikroskopische Aufarbeitung der

<u>Merkmal</u>	<u>Colitis Crohn</u>	<u>Colitis Ulcerosa</u>
Ausdehnung d. Prozesses	discontin-segmental	continuierl.-diffus
Lokalisation d. Prozesses	Segmente i. versch. Reg.	v. Rectum nach proxim.
Analfissuren und -fisteln	häufig	selten
Miterkrankung d. Rectum	möglich	zumeist
Miterkrankung d. Ileum	häufig	nur als "backwash ileitis"
Entzündung d. Serosa	häufig	selten (bei tox. Dilatation)
Wandverdickung	ausgeprägt	mäßig
Lumeneinengung	ausgeprägt	selten, mäßig
Schleimhaut-Fissuren	nachweisbar	nein
Schleimhaut-Geschwüre	longitudinal	flächenhaft
Erhaltene Schleimhaut	ödematös	granulär, pseudopolypös

Tabelle 9: Colitis Crohn und Colitis Ulcerosa Makroskopische Differentialdiagnostik^{11a}

Probeexzisionen ergab transmural angelegte, knötchenförmige Infiltrate mit Histiozyten, Epitheloidzellen und Langhans'sche Riesenzellen mit vereinzelt zentralen Knötchennekrosen (Abb. 1 u. 2). Dieser Befund rechtfertigt die Probeexzision auch aus makroskopisch intakter Darmwand, wie sie auch von anderen Autoren gefordert wird.^{4,16}

Schließlich ließen sich im Operationspräparat eines Ileo-coeko-colektomierten Mädchen (Nr. 9) im gesamten Bereich der entfernten Darmteile, Granulome darstellen. Die vorgetragenen Ergebnisse bestätigen die erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten auch für den Bereich der Endoskopie und Histologie. Trotz intensiver Bemühungen gelang es nur bei vier von zehn Patienten M. Crohn-spezifische-Granulome nachzuweisen, so daß eine endgültige Beurteilung im Sinne eines M. Crohn bzw. einer Colitis ulcerosa aus mikroskopischer Sicht nur bedingt möglich war. Dennoch existieren eine Reihe von Einzelmerkmalen, die bei zunehmender Anzahl die Diagnose eine der beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unterstützen können (Tab. 10) A u. B).

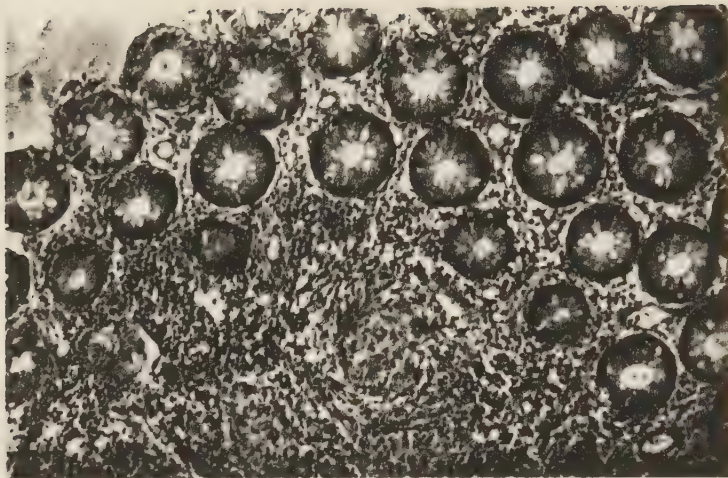


Abb. 1: Rektalbiopsie von einem Patienten mit Crohn's colitis proktosigmoidoskopisch unauffällig. Riesenzellen und ein nicht-verkäsendes Granulom in der Lamina propria kommen zur Darstellung.

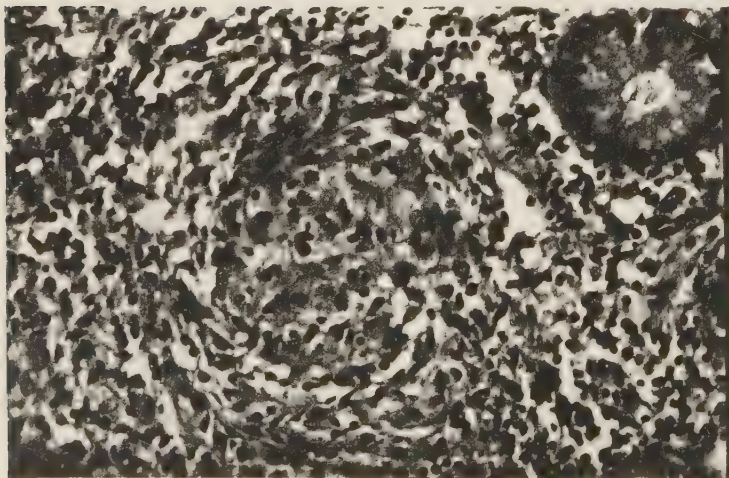


Abb. 2: Riesenzellen und M. Crohn typisches Granulom in einer stärkeren Vergrößerung.

<u>Merkmal</u>	<u>Colitis Crohn</u>	<u>Colitis Ulcerosa</u>
Entzündung		
Mucosa	zumeist spärlich, nur in Ulcusnähe stärker	ausgeprägt
Submucosa	ausgeprägt	zumeist gering
Tunica muscularis	ausgeprägt	nur im perac. Stadium
Subserosa	ausgeprägt	nur im perac. Stadium
Fissuren	nachweisbar	nicht nachweisbar
Lymphoidzell. Infiltrate	ausgeprägt (in Submucosa, Muskulatur und Subserosa)	spärlich (nur in Mucosa u. Submucosa)
Epitheloidzell. Granulome in d. Darmwand	ja	nein
in reg. Lymphknoten	ja	nein
Wandfibrose	ausgeprägt (in Submucosa, Muskulatur und Subserosa)	spärlich (nur in oberer Submucosa)
Granulomatöse Vasculitis	ja	nein

Histologische Hauptmerkmale der Differentialdiagnostik zwischen Colitis Crohn und Colitis ulcerosa

Tabelle 10: Colitis Crohn und Colitis Ulcerosa Histologische Differentialdiagnostik. A.) Hauptmerkmale^{11a}

Merkmal	Colitis Crohn	Colitis Ulcerosa
Schleimhaut		
Degener Ephi-		
telschaden	selten	konstant
Ephiteldysplasie	selten	häufig
Drüsendysplasie	selten	häufig
Kryptenabszesse	selten	häufig
Becherzellen-		
schwund	selten	häufig
Panethzellen-		
Metaplasie	selten	häufig
Wandoedem	konstant	abhängig v. Phase
Lymphangiektasien	ja	nein

Nicht spezifische Zusatzmerkmale für die histologische Differentialdiagnostik zwischen Colitis Crohn und Colitis ulcerosa.

Tabelle 10: Colitis Crohn und Colitis Ulcerosa.
Histologische Differentialdiagnostik
B.) Zusatzmerkmale^{11a}

5. THERAPIE DES MORBUS CROHN

Die Therapieergebnisse beziehen sich auf einen mittleren Behandlungszeitraum von 3,3 Jahren (2-4,5 Jahre). Während dieser Zeit erfolgte die medizinische Betreuung regelmäßig durch unsere Poliklinik, wurde jedoch in einem Fall (Nr. 2), wegen Ortswechsels, zeitweise durch eine außerhalb liegende Klinik übernommen.

5.1 PREDNISOLON/SALICYLAZOSULFAPYRIDINE - THERAPIE

Das vornehmliche Ziel der Therapie war eine Unterdrückung des aktiven Krankheitsverlaufes. Zu diesem Zweck wurde an elf Patienten eine täglich alternierende Corticosteroid-Therapie durchgeführt^{15,19,36}, die bis auf eine Ausnahme (Nr. 2) mit SASP (=Salicylazosulfapyridine) in einer Dosis von 2xlg/d kombiniert wurde. In dem Ausnahmefall (Nr. 2) entschlossen wir uns zur Fortsetzung einer anderenorts begonnenen Corticosteroid/Azathioprin-Behandlung. Der therapeutische Verlauf dieses Jungen wird im Anschluß an die bei zehn Patienten vorgenommene Standardtherapie geschildert.

Der ansonsten primären Prednisolon/SASP Kombinationstherapie ging bei einer Patientin (Nr. 9) eine umfangreiche Resektion erkrankter Darmteile zur Sanierung therapieresistenter Fisteln voraus.

5.1.1 EINSTELLUNG DER THERAPIE

Die Steroidbehandlung ist seit 1977 in bezug auf die Anfangsdosis modifiziert worden. So wurden die Patienten, bei denen die Crohn'sche Erkrankung bis zu diesem Zeitpunkt diagnostiziert wurde (Nr. 3, 5, 8, 10) noch mit einer Initialdosis von 2,7-3,0mg/Kg/d behandelt. Aufgrund der wachsenden

klinischen Erfahrung bei einem anzahlmäßig zunehmenden Patientengut konnte die Prednisolontagesdosis auf 2mg/kg im akuten Stadium herabgesetzt werden. Das Therapieschema selbst blieb dabei unverändert.

Nachdem die Diagnose eines Morbus Crohn radiologisch und/oder histologisch feststand, bekamen die Kinder entsprechend ihres Körpergewichts Decortin H^R in einer konstanten Tagesdosis über 7-10 Tage. Nach dieser Zeit wurde die Ausgangsdosis (= 1. Dosis) nur noch jeden 2. Tag verabreicht, während die Kinder den anderen Tag eine um 10mg reduzierte Dosis erhielten (= 2. Dosis). Im Abstand von 7-14 Tagen folgte dann regelmäßig eine weitere Verminderung dieser 2. Dosis um 10mg bis nur noch die ursprünglich gegebene 1. Dosis alle zwei Tage eingenommen wurde. Danach wurde auch diese Dosis in einem 7-14tägigen Rhythmus schrittweise um 10mg reduziert bis die applizierte Dosis in mg dem Körpergewicht des behandelten Kindes entsprach. War diese Dosis einmal erreicht, so wurde nur noch in 5mg-Schritten reduziert, wobei versucht wurde, die individuelle Erhaltungsdosis zu finden. Besonders diese erste Phase der Therapie wurde ziemlich uniform gehandhabt. Entscheidend für eine Dosisreduktion, und somit auch für die Dauer der einzelnen Schritte, waren: A. die Laborwerte (die BKS, mit Einschränkungen das Serumeisen und die IgA); B. eine Besserung der klinischen Befunde, im besonderen der Bauchschmerzen, der Stuhlfrequenz und eine Gewichts- und Längenzunahme. Die Kinder befanden sich bei Beginn der Decortin H^R/Azulfidine^R Therapie in stationärer Behandlung und konnten aufgrund der günstigen klinischen Entwicklung in der Regel nach 2-3 Wochen entlassen werden. Es erfolgte eine Nachkontrolle in 14-tägigen Abständen über etwa zwei Monate in unserer Poliklinik; schließlich wurden die Patienten nur noch in einem ein- bis zweimonatigen Rhythmus einbestellt.

5.1.2 NEBENWIRKUNGEN. BEGLEITERSCHEINUNGEN.

Während der Phase einer hochdosierten Steroidtherapie boten alle Patienten einen unterschiedlich stark ausgeprägten Cushing-Aspekt, der teilweise als sehr belastend empfunden wurde, sich aber infolge der stetigen Dosisreduktion vollständig zurückbildete. Weiterhin kam es aufgrund der hohen Steroiddosis bei zwei Patienten (Nr. 5, 8) zu einem reversiblen Haarausfall.

Unter Azulfidine-Therapie traten bei drei jugendlichen Patienten (Nr. 3, 7, 10) zeitweise Kopfschmerzen auf, die auch ohne Dosisreduktion spontan sistierten. Eine bei diesen Patienten durchgeführte Bestimmung des Acetylatortyps und des Gesamt-SP fand letzteren jeweils im Toleranzbereich (20-50ug/ml).

Im Zusammenhang mit einer SASP-Therapie traten bei einer Patientin (Nr. 8) zentralnervöse Symptome auf. Wenige Tage nach Therapiebeginn (Prednisolon 75mg + Azulfidine 2000mg) kam es erstmals zu einem tonisch-klonisch, generalisierten Krampfanfall, mit Blickabweichung nach links, Nystagmus nach links, sonst keine fokale Symptomatik. Unter Chloralhydrat sistierte der Krampf. Bei der Carotis-Angiographie wurde der Verdacht auf eine Arteriitis geäußert. Die Patientin wurde antikonvulsiv mit DPH, zunächst 150mg/d dann 100mg/d behandelt. Weitere Krämpfe traten auch nach Absetzen der antikonvulsiven Therapie nicht wieder auf. Bei diesem Mädchen wurde ein langsamer Acetylatortyp festgestellt: eine Dosisreduktion des SASP brauchte dennoch nicht vorgenommen zu werden.

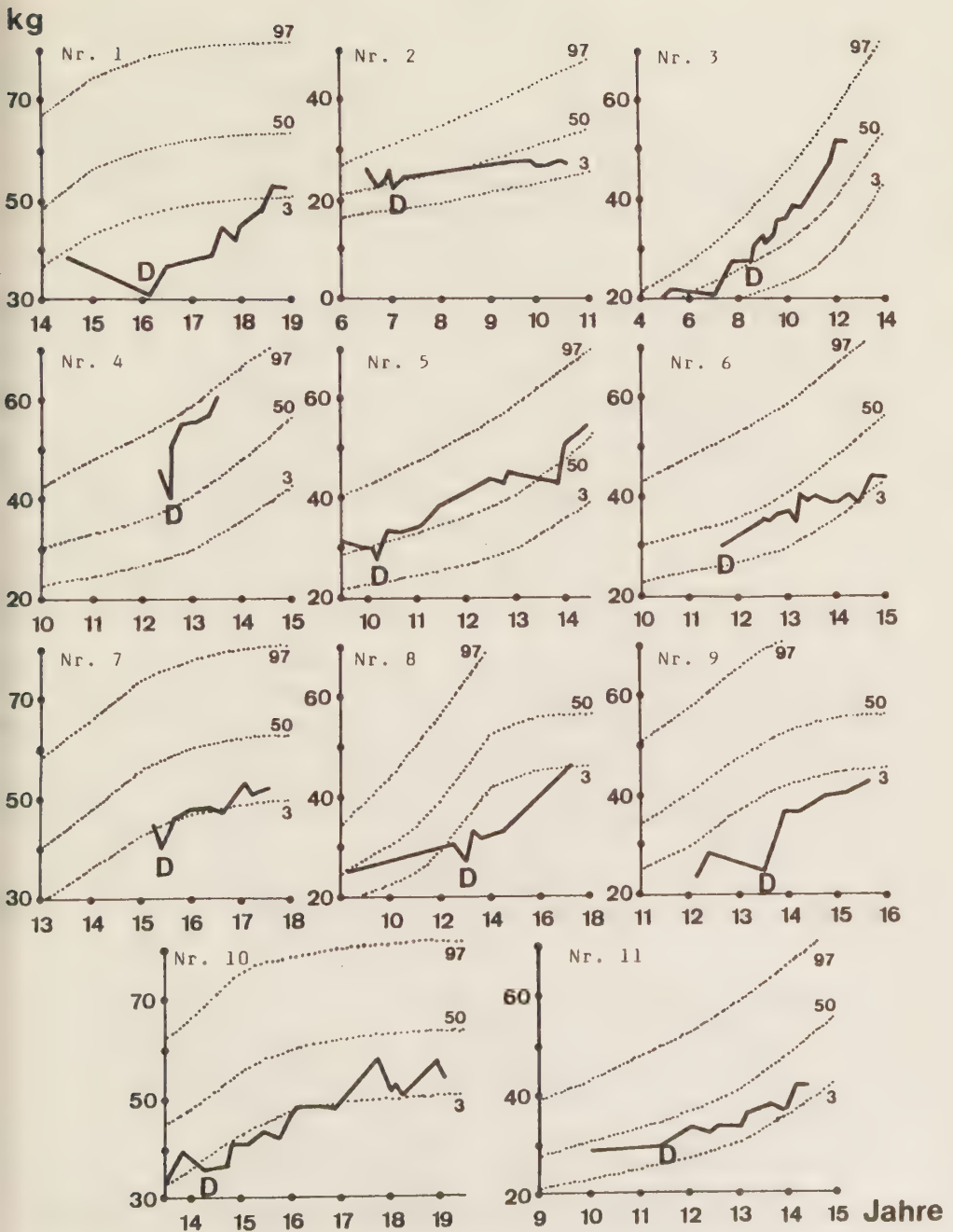
Die Bestimmung der Gesamt-SP Konzentration erscheint wichtig, da es sich hierbei um einen nützlichen Marker zur Einschätzung der therapeutischen Effektivität bei SASP Gebrauch handelt^{5,35} und zudem eine Beurteilung der Compliance ermöglicht.³⁵

5.1.3 THERAPIEERGEBNISSE IN DER FRÜHPHASE

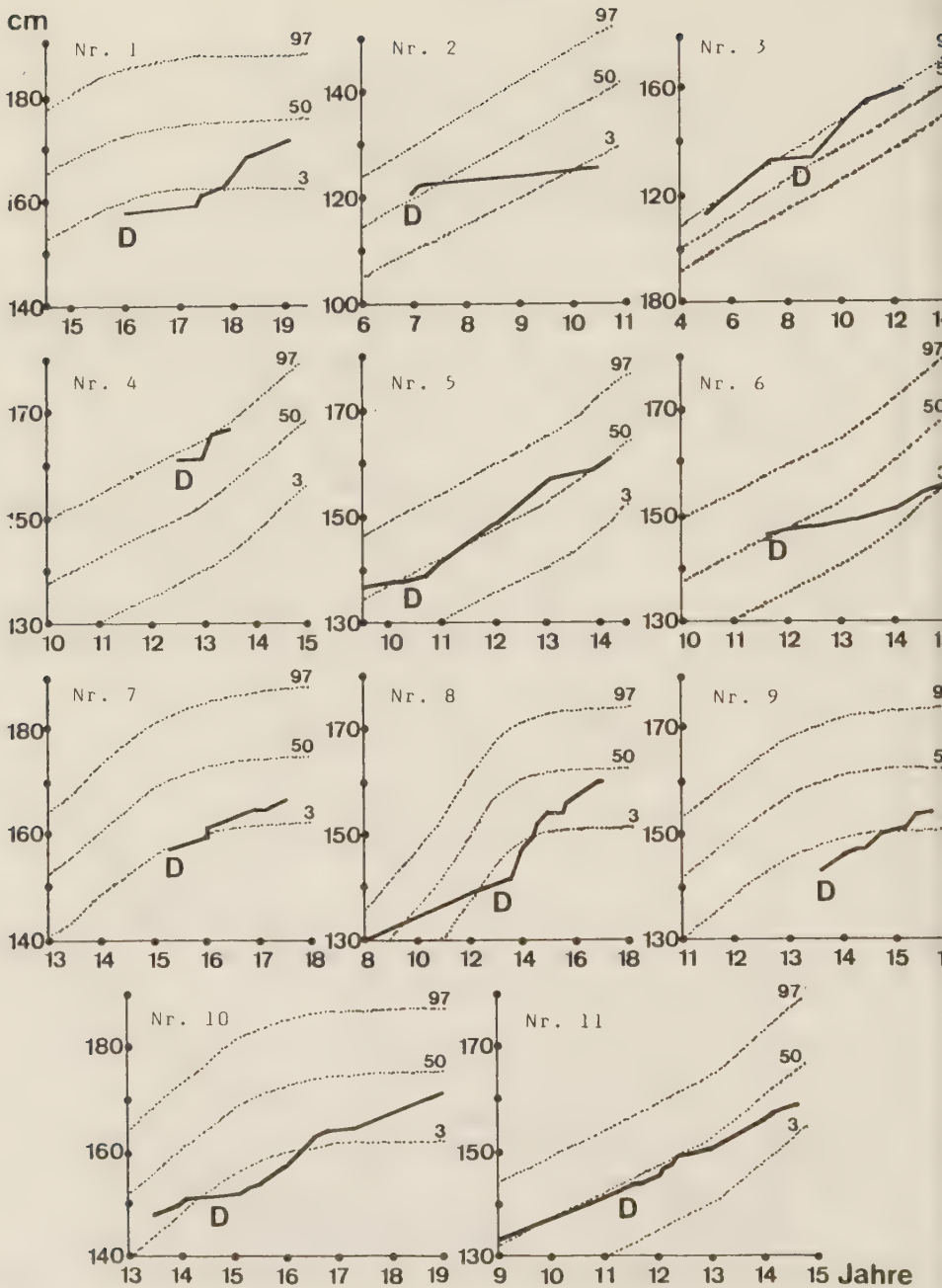
Schon nach einem Monat befanden sich vier Kinder (Nr. 3, 4, 7, 10) in der Remission. Nach einem weiteren Behandlungsmonat waren es bereits sieben (Nr. 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11), und nach einem halben Jahr medikamentöser Behandlung befanden sich die mit Decortin H^R/Azulfidine^R behandelten zehn Kinder in Remission. Für diese jugendlichen Patienten war ein regelmäßiger Schulbesuch möglich; sie konnten an außerschulischen Aktivitäten teilnehmen und waren beschwerdefrei. Der Stuhlgang war normal. Die Laborwerte befanden sich im Normbereich; hierbei waren bei der Beurteilung der Aktivität des chronischen Geschehens in abnehmender Wichtigkeit folgende Parameter von Bedeutung: BKS > Fe > IgA.

Innerhalb der ersten sechs Monate ließ sich bei den Jugendlichen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 6,7kg (3-15kg) erzielen (Fig. 14).

Nach einem Jahr waren unsere Patienten im Durchschnitt um 5,3cm (1,5-8cm) gewachsen (Fig. 15). Hierbei fiel besonders die Gewichtszunahme auf, die parallel zu einer raschen Besserung des Allgemeinbefindens verlief, während die Wachstumsrückstände nur mühsam aufgeholt wurden.



Figur 14: Gewichtsentwicklung der an Morbus Crohn erkrankten elf Kinder (D=Diagnose)



Figur 15: Wachstumsentwicklung der an Morbus Crohn erkrankten elf Kinder (D=Diagnose)

5.1.4 REZIDIVE

Bei sieben von zehn Jugendlichen traten im Laufe der Behandlungszeit neun Rezidive auf. Erstmals kam es zu einem Rückfall im Mittel nach 19 Monaten (10-29 Monate), welcher sich bei zwei Patienten (Nr. 6, 11) nach einer Phase der Remission wiederholte. Von den zehn, mit Decortin H^R/Azulfidine^R behandelten Patienten sind zwei (Nr. 4, 9) seit der Erstbehandlung symptomfrei (24 bzw. 28 Monate). Beide Patienten sind gewachsen und haben an Gewicht zugenommen. Der klinische Status ist unauffällig und die laborchemischen Werte befinden sich im Normbereich. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 8) konnte, wegen des guten Verlaufs, die anfangs gegebene Steroiddosis bis auf eine Erhaltungsdosis von 10mg jeden 2. Tag reduziert werden. Klinisch traten in diesem Fall zeitweise Analfissuren und Mundwinkelrhagaden mit einer leichten BKS-Erhöhung und einem Eisenmangel auf. Die körperliche Untersuchung ergab zwar wiederholt eine druckdolente Resistenz, die jedoch für das Mädchen keine Belastung bedeutete. Weitere Beschwerden bestanden nicht. Daher wurde auf eine Anhebung der Prednisolondosis verzichtet, zumal es gelungen war, die anfänglich schweren Gewichts- und Wachstumsrückstände aufzuholen.

Von den neun aufgetretenen Rezidiven verliefen acht ausgesprochen mild. Davon waren fünf Rückfälle einer ambulanten Behandlung zugänglich. In den restlichen vier Fällen erfolgte die stationäre Aufnahme. Dabei verlief der akute Schub bei einem Patienten (Nr. 10) besonders schwer. Infolge einer Prednisolondosisreduktion traten blutig, wässrige Stühle auf. Der Patient klagte über zunehmende Bauchschmerzen und hatte innerhalb von

4 Monaten 4kg an Gewicht verloren; andererseits war er in dieser Zeit um 2cm gewachsen. Bei der klinischen Untersuchung ließ sich im rechten Unterbauch eine schmerzhaft Resistentz palpieren. Die Laborwerte ergaben schwerste pathologische Veränderungen (Tab. 11).

Trotz intensiver medikamentöser Behandlung kam es im weiteren Verlauf zu multiplen Perforationen im Sigmabereich mit konsekutiver Peritonitis. Diese Komplikation wird auch von anderen Kliniken als eine häufige Operationsindikation bei Morbus Crohn genannt^{15,25,29}. In dieser lebensbedrohlichen Situation entschieden wir uns für eine subtotale Colectomie mit Anlegung eines Colostomas. Später sollte durch eine zweite Operation die Kontinuität wiederhergestellt werden.

Der Junge war seitdem bis auf eine gering ausgeprägte Müdigkeit symptomfrei; der klinische Status zeigte keine Auffälligkeiten. Innerhalb von 10 Monaten nahm der Patient 6kg an Gewicht zu und wuchs 2,5cm. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Patient zwar beschwerdefrei, hat aber während des letzten Monats 4kg Körpergewicht abgenommen. Zuletzt fanden sich folgende pathologischen Laborwerte: BKS in der 1. Stunde 50mm; Fe 2umol/l; Albumine 44% bei Ges. Eiweiß 73,8g/dl, Gamma-Globuline 27%, IgA 324mg%, IgG 2171mg%. Da im Bereich des Colostomas keine Entzündungszeichen zu erkennen sind, kann eine erneute Aktivierung des chronischen Geschehens nicht ausgeschlossen werden.

Ein stationärer Aufenthalt war bei weiteren 3 jugendlichen Patienten während der laufenden Studie notwendig geworden. Aufgrund der schlechten so-

Patient Nr.	1	3	5	6	7	10	11	
				1.R.	2.R.		1.R.	2.R.

Anamnese:

Allgemeinbefinden	2	2	2	2	1	2	3	1	1
gut=1, mäßig=2, schlecht=3									
Bauchschmerzen	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Durchfall	-	-	+	+	-	-	+	+	-
Blut i. Stuhl	-	-	-	+	-	-	+	+	-
Fieber			+		-	-	+	-	-
Arthralgien	-	+	+	-	-	-	-	-	+

Klinischer Befund:

Körpergewicht	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Körpergröße	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Tastbare Resistenz	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Abdom. Druckschmerz	-	+	+	+	+	-	+	-	+
Analläsion	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Extraint.Manifes.	-	-	+	-	-	-	+	+	-

Labor:

BKS (mm/lh)	4	17	38	20	15	30	72	13	27
Hb(g/l)	137	105	91	103	116	124	89	119	129
Leukocyten(G/l)	9,6	6,4	8,4	16,4	13,7	9,6	11,5	7,5	5,9
stabk. Gr. (%)	3	8	11	2	1	13	8	2	1
Thrombocyt.(G/l)			498	686	458	277	576		295
Fe i.S.(umol/l)	5,6	3,1	3,8	3,2	1,2	7,3	3,2	3,1	8
Ges.Eiweiß(g/l)	62	73,9	76,7		73,5	80,7	81,1	79,6	76,8
Albumine (%)	58	59,5	57		54	48	37	60,5	62
Alpha ₂ -Glob.(%)	12,5	11	8		9,5	10	13	9	8
Gamma-Glob.(%)	14	16	21		18	15	32	10	18
IgA(mg%)	242	411	416	373	315	315	380	0,8	0,8
IgM(mg%)	121	178	114	128	195	134	95	202	163
IgG(mg%)	824	1327	1244	2174	2127	2127	2313	1285	2040

Tabelle 11: Befunde bei Beginn der Rezidivtherapie

zialen Situation, die das Einhalten einer speziellen Diät ausgesprochen schwierig gestaltete, kam es bei dem einen Jungen (Nr. 1) über einen Zeitraum von zwei Monaten intermittierend zu einer Ileussyndromatik, einhergehend mit starken abdominalen Krämpfen, Meteorismus und Erbrechen. Der Patient war in diesen beiden Monaten um 2cm gewachsen und hatte 1,5kg an Gewicht abgenommen. Die klinische Untersuchung war bis auf eine tastbare Resistenz unauffällig. Von den Laborwerten befand sich lediglich das Serumeisen ($5,6 \mu\text{mol/l}$) erniedrigt (Tab. 10). Der Patient wurde mit einer schlackenarmen und eiweißreichen Elementardiät behandelt. Unter dieser Diät sistierten die Beschwerden.

Eine stationäre Aufnahme erfolgte bei weiteren zwei Patienten (Nr. 5; Nr. 6: 1. Rezidiv) zur Beobachtung einer einsetzenden hochdosierten Corticosteroidtherapie. Beide Patienten klagten über eine zunehmende Müdigkeit und über eine verminderte Leistungsfähigkeit. Ihr Appetit war mäßig; sie hatten Bauchschmerzen und die Stühle waren breiig bis flüssig, bei nur wenig erhöhter Stuhlfrequenz (2-3/d). Makroskopisch blutige Stühle wurden bei einem Patienten beobachtet (Nr. 6: 1. Rezidiv), während der andere Patient erstmalig einseitige Schmerzen im Kniegelenk beschrieb. Anhand der regelmäßig durchgeführten Längen- und Gewichtsmessungen fanden sich bei beiden Patienten für das letzte Jahr vor Aufnahme eine deutliche Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit verbunden mit einer Gewichtsreduktion von ca. 4kg (Nr. 5) bzw. einem Gewichtsstillstand über ein Jahr (Nr. 6: 1. Rez.). Der körperliche Untersuchungsbefund ergab jeweils eine tastbare, druckdolente rechtsseitige Resistenz,

außerdem fanden sich bei dem einen Kind (Nr. 5) noch Analfissuren, während bei dem anderen Kind beidseits Mundwinkelrhagaden zu sehen waren. Bei diesen Patienten fielen unter den Laborbefunden eine erhöhte BKS, eine ausgeprägte hypochrome, mikrozytäre Anämie und pathologisch veränderte Immunglobuline auf.

Nach einem kurzen Klinikaufenthalt von 2-3 Wochen konnten die zuletzt beschriebenen drei Patienten in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Laborwerte normalisierten sich zusehends.

Trotz einer optimalen diätetischen und medikamentösen Behandlung ließ sich nur bei drei Patienten (Nr. 4, 8, 9) ein Rückfall verhindern. Andererseits beeinflusste ein beginnendes Rezidiv das subjektive Befinden der Patienten nur wenig. So bemerkten die Patienten bei 6 von 9 Rezidiven nur eine mäßiggradige Müdigkeit und eine Leistungsverminderung (Tab. 10). Über Bauchschmerzen, zumeist sporadisch und rechtsseitig lokalisiert, wurden von den Jugendlichen bei 7 von 9 Rückfällen geklagt. In der Regel fanden sich im Frühstadium keine Stuhlveränderungen, traten sie dennoch auf, so folgten sie den Bauchschmerzen in einem zeitlichen Abstand. Während des akuten Geschehens setzten vier Jugendliche breiige Stühle ab, mit einer nur wenig erhöhten Tagesfrequenz (3/d). Der körperliche Untersuchungsbefund ergab im akuten Stadium bei 6 Rückfällen einen Wachstumsstillstand bzw. eine Verlangsamung der individuellen Wachstumsgeschwindigkeit, dagegen holten zwei Patienten ihren Wachstumsrückstand weiter auf (Nr. 1, 10). Relativ konstant ließ sich eine Gewichtsabnahme messen (8 von 9 Rezidiven). Regelmäßig ließ sich im rechten Abdomen eine Resistenz palpieren, die bei 6 von 9 Be-

funden druckschmerzhaft war. Analfissuren bzw. Rhagaden konnten bei zwei Patienten (Nr. 5, 10) mit einem histologisch gesicherten Rektumbefall gesehen werden. Zusätzliche extraintestinale Manifestationen wurden während 5 Rückfällen beobachtet. Ein Mädchen (Nr. 3) klagte gleichzeitig über Schmerzen in der rechten Schulter und im Hüftgelenk. Dagegen manifestierte sich das chronisch-entzündliche Darmgeschehen bei einem Patienten (Nr. 5) extraintestinal nicht nur an den Gelenken (Ellenbogen- und Hüftgelenk) sondern auch an der Haut in Form eines Erythema nodosum und beidseitiger Mundwinkelrhagaden. Schließlich klagte ein Patient (Nr. 11) in der Frühphase seines 2. Rezidivs über Schmerzen im rechten Knie- und Sprunggelenk.

Von den beschriebenen extraintestinalen Krankheitszeichen waren ein Erythema nodosum, eine Stomatitis und Gelenkbeschwerden regelmäßig mit Aktivitätszeichen von Seiten des Magen-Darm Trakts vergesellschaftet, während anorektale Veränderungen auch bei sich in Remission befindenden Kindern gesehen werden konnten. Diese eigenen klinischen Beobachtungen werden von anderen Autoren bestätigt^{14,32}.

Unter den laborchemischen Werten wird einer BKS-Erhöhung die größte Bedeutung beigemessen¹⁵, so ließ sich bis auf eine Ausnahme (Nr. 1) schon sehr früh eine mäßiggradig erhöhte BKS messen, mit Werten zwischen 13 und 38mm in der 1. Stunde. Höhere Werte wurden auch im weiteren Verlauf kaum erreicht. Die hohe BKS (72/110) bei einem Jugendlichen (Nr. 10) ist durch eine Perforationsperitonitis bedingt. Ein Eisenmangel war regelmäßig vorhanden, doch ließ sich ein Hb-Abfall erst spät feststellen (4 von 9 Rezidiven). Im Blut-

bild fanden sich während des akuten Stadiums erhöhte Leukozytenzahlen. Das Differentialblutbild zeigte sich im weiteren Verlauf bei vier Patienten linksverschoben. Die Thrombozyten waren bei 4 von 6 Bestimmungen erhöht. Die Eiweißelektrophorese ließ nur geringfügige Veränderungen besonders der Gamma-Fraktion erkennen. Für einen erneuten akuten Schub des Morbus Crohn waren neben einer BKS-Erhöhung eine Zunahme der quantitativen Immunglobuline typisch. Als besonders empfindlich erwiesen sich die IgA und IgG-Typen (Tab. 11).

5.1.4.1 THERAPIE DES REZIDIVS

Zunächst wurde der Versuch unternommen das akute Geschehen, ohne Erhöhung der Prednisolondosis, nur diätetisch in Remission zu bringen. Dabei wurde eine schlackenarme, eiweißreiche Diät bevorzugt, teilweise ergänzt durch die sogenannte Astronautenkost. Unter dieser Therapie gelang es bei einem Jugendlichen (Nr. 1), eine Normalisierung der subjektiven und objektiven Befunde zu erreichen. Dennoch mußten im weiteren Verlauf die Mehrzahl der Rezidive neben der Diättherapie unterstützend durch eine Anhebung der Prednisolondosis auf 2mg/kg Körpergewicht behandelt werden. Diese hochdosierte kurzfristige Behandlung war therapeutisch notwendig, obwohl bei 6 von 9 Rezidiven eine Prednisolonreduktion vorausgegangen war. Eine Besserung der klinischen Symptome ließ sich durch eine Erhöhung der Steroiddosis auf die oder leicht über die zuletzt effektiv supprimierte Dosis nicht erzielen. Die Reduktion der Steroiddosis wurde nach dem oben beschriebenen Therapieschema vorgenommen. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 10) war ein umfangreiches chirurgisches Eingreifen, wie bereits erwähnt, aus vitaler Indikation geboten.

5.1.4.2 ERGEBNISSE DER REZIDIVBEHANDLUNG

Vergleicht man die Befunde im Akutstadium (Tab. 11) mit denen nach zweimonatiger Rezidivtherapie (Tab. 12), so lassen sich schon innerhalb dieses kurzen Zeitraumes Befundnormalisierungen registrieren.

Besonders auffällig ist die rasche Besserung des Allgemeinbefindens bei 7 oder 8 Rückfällen. Nur ein Jugendlicher (Nr. 3) klagte weiterhin über Müdigkeit, verbunden mit intermittierenden Bauchschmerzen und weichen Stühlen. Eine Beurteilung der Wachstums- und Gewichtsentwicklung wurde anhand der Percentil-Kurven nach Tanner vorgenommen. Sobald die Rezidivtherapie eingesetzt hatte, kam es regelmäßig zu einer Gewichtszunahme. Eine Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit konnten wir bei drei der fünf Patienten mit einer während des Rezidivs abnehmenden Wachstumsgeschwindigkeit verzeichnen. Andererseits ließ sich bei zwei Patienten (Nr. 6; 11: 2. Rez.) eine zunehmende Verlangsamung der Wachstumsentwicklung nicht verhindern. Die bisherigen Ausführungen drücken eine deutliche Abnahme des Aktivitätsstadiums aus. Dieses gilt auch mit gewissen Einschränkungen für die Laborwerte. So hatte eine erhöhte BKS wesentlich früher den Normalwert erreicht als z.B. die quantitativen Immunglobuline, die, wie die Erfahrung zeigt, über lange Zeit noch erhöht waren. Dieses gilt im besonderen für den IgA-Typ. Ein häufig in unserem Patientengut anzutreffender Laborbefund ist ein erniedrigtes Serumeisen. Während eines Rezidivs ließ sich ein regelmäßig sprunghaftes Absinken der Eisenwerte bestimmen. Dieser Eisenmangel war so lange eisentherapie-refraktär, bis das akute Darmgeschehen nicht wirksam behandelt worden war. Zu Beginn der Rezidivtherapie lag der mittlere Eisenwert bei 4,2 mol/l

Tabelle 12: Befunde bei beginnender Remission (zwei Monate nach Einsetzen der Rezidivtherapie)

Patient Nr.	1	3	5	6	7	10	11	
				1.R.			1.R.	2.R.

Anamnese:

Allgemeinbefinden gut=1, mäßig=2, schlecht=3	1	2	1	1	1	1	1	1
Bauchschmerzen	-	+	-	+	-	-	-	-
Durchfall	-	+	-	-	-	-	-	-
Blut i. Stuhl	-	-	-	-	-	-	+	-
Fieber	-	-	-	-	-	-	-	-
Arthralgien	-	-	-	-	-	-	-	-

Klinischer Befund:

Körpergewicht	+	+	+	+	+	+	+	+
Körpergröße	+	+	+	-	+	+	+	-
Tastbare Resistenz	+	-	+	+	-	-	-	-
Abdom. Druckschmerz	-	-	+	+	-	-	-	-
Analläsion	-	-	-	-	-	+	-	-
Extraint. Manifes.	-	-	-	-	-	-	-	-

Labor:

BKS(mm/lh)	6	17	12	11	8	18	4	8
Hb(g/l)	118	112	105	103	119	130	118	130
Leukocyten(G/l)	9,7	5,3	6,3	10,5	12,9	6,1	4,9	2,7
stabk. Gr.(%)	0	4	7	3	4	0	6	0
Thrombocyt.(G/l)	395	242	348		274	267	261	172
Fe i.S.(umol/l)	16,2	2,5	3,9	3,2	12,1	5,8	11	12,7
Ges.Eiweiß(g/l)	68	73,5	80,8	77,5	76,5	85,9	79,6	
Albumine(%)	58,5	42,5	56,5	56	55	49	60	
Alpha ₂ -Glob.(%)	9	11,5	9	10,5	9	10,5	7	
Gamma-Glob.(%)	15	22	19,5	20	16,5	22,5	18	
IgA(mg%)	205	369	386	358	350	273	0,8	

(1,2 - 8,0 $\mu\text{mol/l}$). Bei den zwei Monate später durchgeführten Labormessungen fand sich ein durchschnittlicher Eisenwert von 7,8 $\mu\text{mol/l}$ (2,5 - 16,2 $\mu\text{mol/l}$). Bei vier Patienten (Nr. 1; 7; 11: 1. + 2. Rezidiv) lag der Wert im Normalbereich (10-25 $\mu\text{mol/l}$), während bei drei der vier Patienten (Nr. 3; 5; 6: 1. Rez.) mit einem weiterbestehenden Eisenmangel klinisch auch noch pathologische Befunde bestanden, die für ein noch aktives Stadium sprachen. Bei zwei Jugendlichen (Nr. 5; 6: 1. Rez.) ließ sich weiterhin eine schmerzhafte Walze im Abdomen tasten. Schließlich klagte ein Patient (Nr. 3) über Bauchschmerzen und dünne Stühle.

5.2 ERWEITERUNG DES MEDIKAMENTÖSEN SPEKTRUMS DURCH AZATHIOPRIN

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Patienten sei der klinische Verlauf eines zum Zeitpunkt der Diagnose knapp 7 Jahre alten Jungen (Nr. 2) vorgestellt. Dieses Kind befand sich 1978 für 3 Monate in ambulanter Behandlung durch das KAVH Berlin, anschließend 2 1/4 Jahre in Betreuung durch eine auswärtige Klinik, bis seit November 1980 der Patient wieder von unserem Haus betreut werden konnte.

Während der 2-jährigen Betreuung durch die auswärtige Klinik wurde kombiniert mit Decortin H-Azathioprin behandelt. Die Medikamentendosierung betrug 24 mg Urbason jeden 2. Tag und 50 mg Imurek täglich. Der Patient blieb zwar subjektiv intestinal beschwerdefrei und extraintestinale Manifestationen traten nicht auf, jedoch kam das Längenwachstum völlig zum Stillstand. In 2 3/12 Jahren wuchs das Kind lediglich um 1,5 cm und war am Ende von der 50. unter die 10. Percentile abgesunken. Immer wieder wurde erstrebt, das Decortin H zu reduzieren. Leider kam es auch nach kleinsten Abbauschritten von z.B. 2 mg wöchentlich zu klinischen Verschlechterungen.

Auch wir mußten die Erfahrung machen, als wir den Patienten im November 1980 wieder übernahmen, daß sich auf Decortin H-Reduzierung der Appetit des Jungen verschlechterte, über Bauchschmerzen geklagt wurde, der Stuhlgang durchfällig wurde und die BKS anstieg. Mehrfach beobachteten wir das Auftreten eines Erythema nodosum an den Unterschenkeln, sowie Gelenkschmerzen. Es stellte sich eine radiologisch nachweisbare Osteoporose ein.

Trotz guter Kooperation von Seiten des Patienten, gelang es nicht, das klinische Geschehen seit Nov. 1980 in Remission zu bringen. In diesem speziellen Fall wurde sich für eine Fortsetzung der Steroid/Azathioprinbehandlung entschieden, da eine Einsparung der Steroide durch das Azathioprin möglich ist². Zum einen vermindert sich unter dieser Therapie das Risiko ein Ulcus zu bekommen, zum anderen reduziert sich die depressive Wirkung der Steroide auf das Wachstum. Zudem wurde versucht, in monatlichen Abständen das Urbason^R um 2mg zu reduzieren. SASP wurde nicht zusätzlich in den Therapieplan aufgenommen, da bei diesem Kind, mit einem ausschließlich auf das term. Ileum beschränkten Befund, keine Verbesserung des Krankheitsbildes zu erwarten war; so hatten die 1977 veröffentlichten Ergebnisse der multicentrischen amerikan. Studie diesen entsprechenden therapeutischen Hinweis erbracht³³.

Abschließend läßt sich in diesem einen Fall resümieren, daß zwar negative Auswirkungen des chronischen Leidens auf das subjektive Allgemeinbefinden verhindert werden konnten, daß aber andererseits eine zunehmende Gewichts- und Wachstumsretardierung nicht aufgehalten werden konnte, mit hoher Wahrscheinlichkeit sogar cortisoninduziert

war. Zuletzt wog der Patient 26,6 kg (10er Percentile) und erreichte eine Körperlänge von 125,3cm (~ 3er Percentile).

Herfarth und Ewe¹⁷ empfehlen bei diesen Therapieresistenten Fällen ein aktiv chirurgisches Vorgehen, da ein Fortschreiten der Wachstumsstörungen durch die Grundkrankheit und die Steroidbehandlung abzusehen ist. Dies mag für unseren Patienten um so mehr gelten, da es sich um einen Befund von nur geringer Ausdehnung, ausschließlich im term. Ileum, handelt. Diesen Überlegungen stehen zwei Tatsachen gegenüber. Einerseits ist das Kind noch nicht in die Pubertät eingetreten; andererseits bewerteten Homer et al.¹⁸ den therapeutischen Effekt eines chirurgischen Eingriffs auf die Wachstumsretardierung aufgrund ihres Patientguts als gering, so blieben zwölf der vierzehn chirurgisch behandelten Kinder auch weiterhin unter der 3er Percentile in der Wachstumskurve.

Nach wie vor stellt somit die chirurgische Therapie des Morbus Crohn nur die ultima ratio im Falle akuter abdomineller Symptomatik dar. Hierzu gehören in erster Linie Ileus, Perforation, Abszedierung und Fistelung. Eine relative Indikation ergibt sich - allerdings erst nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen, zu denen neuerdings auch die langfristige enterale Elementardiät-Ernährung gehört - bei Ausbleiben des pubertären Wachstumschubes. Bei einem Teil der Patienten mit umschriebenem Morbus Crohn ist es durch Resektion des erkrankten Abschnittes möglich, das Wachstum unter Vermeidung wachstumshemmender Steroide wieder in Gang zu bekommen.

Dieser Erfolg ist leider nur vorübergehend und nur bei der Minderzahl der Patienten zu erreichen. Spätere Rezidive der Erkrankung an anderer Stelle kön-

nen durch die operative Behandlung nicht verhindert werden. Für dieses Vorgehen spricht, daß der Heranwachsende dem Ziel ein Stück näher gebracht werden konnte, eine altersgemäße Statur anzunehmen.

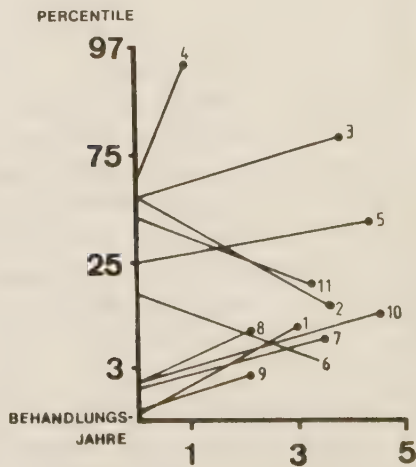
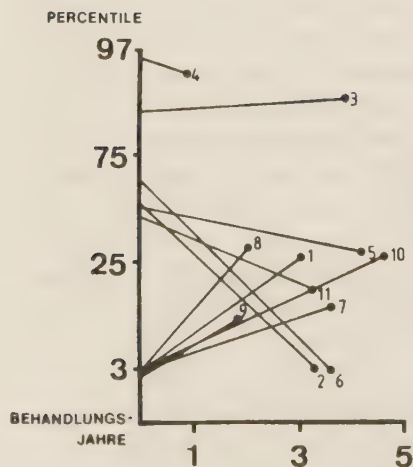
6. BESTANDAUFNABME BEI STUDIENENDE

Regelmäßig konnte bei den Jugendlichen durch die Steroid/SASP Kombinationsbehandlung ein zufriedenstellendes Allgemeinbefinden erreicht werden, das über 3/4 der Behandlungsdauer als gut von den Patienten bezeichnet wurde. Hierbei hatte die konservative Therapie eindeutig gegenüber der operativen Vorrang.

Dagegen erwiesen sich als schwierigste Aufgaben der Therapie die Rückstände in der Gewichts- und Wachstumsentwicklung aufzuholen bzw. eine weitere körperliche Invalidisierung zu verhindern. Unsere Erfahrungen stimmen gut mit denen der Crohn-Studiengruppe überein¹. Jüngere Patienten (Nr. 2; 3; 4; 5; 6; 11) mit Entwicklungsdaten der Crohn'schen Erkrankung erweisen sich im Krankheitsverlauf hinsichtlich dieser Parameter besonders anfällig. In unserem Patientengut fällt bei dieser Altersgruppe eine teilweise deutliche Verlangsamung der Gewichts- und Wachstumsgeschwindigkeit mit zunehmender Krankheitsdauer auf (Fig. 16 a,b). Anders verhält es sich bei den älteren Jugendlichen (Nr. 1; 7; 8; 9; 10) mit häufig anfänglichen Entwicklungsdaten unter der 10er oder sogar 3er Perzentile. Diese Patienten sprechen vergleichbar gut auf die Behandlung an (Fig. 16 a,b).

Wahrscheinlich ist der supprimierende Einfluß der Colitis granulomatosa auf die körperliche Entwicklung des Kindes umso größer, je eher es daran erkrankt.

Durch die radiologische Bestimmung des Skelettalters gelingt es, prognostische Aussagen über wahrscheinliche Endgröße zu machen (Tab. 13). Bei den späterkranken Jugendlichen (Nr. 1; 7; 8; 9; 10) findet sich ein mitunter deutlicher Rückstand in der Knochenentwicklung, während sich dieser bei früherkranken Kindern (Nr. 2; 3; 4; 5; 6; 11) seltener darstellt. Dieser Vergleich weist auf ein noch bestehendes größeres Wachstumspotential der älteren Patientengruppe hin. Abschließend sei besonders noch darauf hingewiesen, daß bei Studienende die anfangs bestehenden erheblichen Rückstände in der Sexualentwicklung aufgeholt werden konnten (Tab. 13).



Figur 16a, 16b: Darstellung über die Wachstums-

(Fig. 16a) und die Gesichtsentwicklung

Pat. Nr.	Lebensalter bei:				Skelettalter bei:		Reifestadium bei:	
	Diagnose	Abschluß	d. Studie		Diagnose	Abschluß	Diagnose	Abschluß
1	16	2/12	19	4/12	12	14	I/II	IV/V
2	6	10/12	10	5/12	7	10	I	I
3	8	8/12	12	8/12	8	13	I	IV
4	12	6/12	14	6/12	12	14 1/2	I	IV
5	10	2/12	14	7/12	10	15	I	IV
6	11	8/12	14	8/12	11	14 1/2	I	II/I:
7	15	5/12	17	10/12	13	14 1/12	II/III	IV/V
8	12	11/12	17	1/12	8-9	13 6/12	I	IV/V
9	13	8/12	16		12	14	II/III	IV/V
10	14	6/12	19		11 6/12	15 1/2	II	V
11	11	8/12	14	11/12	10	12 1/2	I	III

Tabelle 13: Einfluß des Morbus Crohn auf die Skelett- und Reifentwicklung

7. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Diagnose eines Morbus Crohn wurde trotz des großen pädiatrischen Krankenguts des KAVH-Berlin in den Jahren 1977-1979 nur bei elf Patienten gestellt, dabei weist ihr Alter (jünger als 15 Jahre) darauf hin, daß sich ältere Patienten in internistische Behandlung begeben.

Die Frühsymptome wurden auch bei unterschiedlicher Lokalisation der chronisch entzündlichen Darmerkrankung ziemlich uniform angegeben. Dabei dominierten in der Frühphase besonders Bauchschmerzen, zumeist postprandial, Durchfälle (in der Regel weniger stark als bei der Colitis ulcerosa⁹) mit konsekutivem Gewichtsverlust. Besondere Aufmerksamkeit verlangte bei zwei Patienten (Nr. 1; 8) die Tatsache, daß nicht gastro-intestinale Symptome sondern eine frühzeitige Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit einziges Symptom eines Morbus Crohn waren und damit die diagnostische Erfassung lange Zeit verzögerte.

In der Frühphase der Erkrankung wurden an Verdachtsdiagnosen häufig eine Gastro-entero-Colitis, eine Appendizitis oder schließlich auch eine Colitis ulcerosa gestellt. Bei drei Kindern (Nr. 3, 6, 9) wurde wegen der Verdachtsdiagnose einer akuten Appendizitis eine Laparotomie durchgeführt, bei der die Blickdiagnose einer Ileitis terminalis gestellt wurde, dennoch wurde appendektomiert. An diesem Vorgehen wurde in den letzten Jahren von einigen Autoren Bedenken geäußert²⁹. Sie schlagen vor, in solchen Fällen, wegen der Gefahr postoperativer Komplikationen, auf eine Appendektomie zu verzichten. Dieses Risiko läßt sich anhand einer eigenen Beobachtung be-

stätigen. Bei einer 13jährigen Patientin (Nr. 9) bildete sich wenige Tage nach der Appendektomie eine coeco-cutane Fistel aus, die erst durch Ileo-Coekocolektomie erfolgreich behandelt werden konnte. Von hervorragender Bedeutung ist jedoch die diagnostische Abgrenzung des Morbus Crohn zur Colitis ulcerosa. Besonders bei Patienten mit einem distalen Colonbefall, denkt auch der erfahrene Arzt zunächst an eine Colitis ulcerosa, dieses um so mehr, wenn von den Patienten das Absetzen blutiger Durchfälle beschrieben wird. Bezogen auf unser Krankengut läßt sich diese Fehlinterpretierung der Symptome bei drei Patienten nachvollziehen (Nr. 9; 10; 11). Unsere eigenen Erfahrungen hinsichtlich dieser Patienten stimmen gut mit den Autoren überein, die in Zweifelsfällen vorhandenen perirektalen Läsionen (Fissuren, Rhagaden, Ulcera, Fistel) einen hohen differentialdiagnostischen Wert beimessen. So finden sich anale Ulcera bei bis zu 80% der Morbus Crohn Patienten, während eine Colitis ulcerosa nur äußerst selten mit diesen Veränderungen einhergeht²⁰, dennoch ist bei 10% der Patienten eine Differentialdiagnose über lange Zeit nicht möglich, bis Spätkomplikationen eine eindeutige Zuordnung zulassen^{21,27,32}. Aus diesem Grund sind regelmäßige radiologische Kontrolluntersuchungen in Jahresabständen unabdingbar, dabei darf nicht vergessen werden, daß sich pathologische Veränderungen unter einer Behandlung tarnen können, so daß keine Entscheidung getroffen werden kann³².

Besonders für das Gebiet der Labordiagnostik ließ sich zeigen, daß keine typischen M. Crohn-Parameter existieren. Bedingt messbar war dagegen der Aktivitätsgrad der granulomatösen Colitis. Hierbei haben sich besonders bewährt: die BSG, dennoch schließt eine normale Senkung die Diagnose

nicht aus¹, und eine Serumeisen- und Albuminverminderung. Nur gering erhöhte Leukocytenzahlen aber häufig eine Linksverschiebung im Differentialblutbild. Besonders erwähnt sei der Befund einer auffallenden Erhöhung der Immunglobuline des A-Typs und im geringeren Umfang des G-Typs¹.

Wie wir sehen konnten, existieren keine typischen subjektiven und nur wenige objektive Befunde, die ein rasches Erkennen der Crohn'schen Erkrankung ermöglichen, die dadurch bedingten erheblichen diagnostischen Schwierigkeiten führten fast regelmäßig zu großen Verzögerungen, bis die Diagnose gesichert war.

Bei unseren Patienten dauerte es im Durchschnitt 23 Monate, ehe ein Morbus Crohn bewiesen war, dabei waren es ausschließlich histologische und radiologische Kriterien, auf die sich die Diagnose stützt. Faßt man die große Anzahl der Publikationen zusammen, so lassen sich bei 40-50% der Patienten mit Morbus Crohn auch epitheloidzellige Granulome finden^{12,21}.

Wesentlich häufiger gelingt die radiologische Sicherung der Diagnose. Die strengen radiologischen Kriterien, die auf dem Schlangenbader Symposium herausgearbeitet worden waren, erfüllten zehn der elf vorgestellten Patienten. Dennoch eignen sich diese Kriterien nicht dafür, um Frühstadien zu entdecken¹. So stellen die als besonders spezifisch für Morbus Crohn mit einem großen M bezeichneten pathologischen Veränderungen keine Frühformen, sondern Spätkomplikationen dar²³.

Manchmal ist die Verzögerung in der Diagnosenstellung auch durch das Versäumnis des Patienten, frühzeitig den Arzt aufzusuchen bzw. häufig den Arzt zu wechseln, zu erklären.

Wie wir gesehen haben, sind eine ganze Reihe von Faktoren an der Verzögerung der Diagnose beteiligt. Dies hat zur Folge, daß sich die Kinder bei der Diagnose in einem schlechten Allgemein- und Ernährungszustand befinden.

Bei der Behandlung des Morbus Crohn im Kindesalter galt es, die besonderen Probleme dieser Darmerkrankung zu berücksichtigen. Entscheidend für eine ungestörte psychosoziale Entwicklung, und damit auch ausschlaggebend für einen Therapieerfolg, war einerseits ein gutes Allgemeinbefinden des Kindes und andererseits ein rasches Aufholen der Gewichts-, Wachstums- und Pubertätsrückstände. Um dieses Therapieziel zu erreichen, wurde einer medikamentösen Therapie gegenüber eines primär chirurgischen Vorgehens eindeutig der Vorrang gegeben²³, da zumindest sich die Gewichts- und Wachstumsrückstände weit weniger chirurgisch als medikamentös beeinflussen lassen¹⁸, und ein hohes Rezidivrisiko bei den operierten Patienten weiterhin besteht. Daher wurde zunächst der Versuch einer kombinierten Steroid/SASP Therapie unternommen³⁶.

Obwohl die Therapie der Crohn'schen Erkrankung in erster Linie konservativ sein sollte, war dennoch bei zwei Patienten ein chirurgisches Vorgehen unumgänglich. Dabei ist das Risiko wesentlich größer ein Rezidiv zu bekommen, wenn die befallenen Segmente nicht radikal entfernt werden¹⁸. Dies bestätigen auch unsere Erfahrungen an einem Patienten (Nr. 10). In diesem Fall war aufgrund des ausgedehnten Dün- und Dickdarmbefalles eine vollständige Resektion der erkrankten Darmsegmente nicht möglich. Nach einer kurzen Remission trat erneut ein akuter Schub auf. Aber auch bei radikaler Entfernung aller pathologisch veränder-

ten Darmteile ist das Risiko eines erneuten Rezi-divs mit bis zu 80% zu hoch, um die operative Behandlung als Wahlverfahren zu gebrauchen^{9,25,27,34}. Gleichzeitig besteht für dieses Patientengut das erhöhte Risiko, sich einer Zweitoperation unter-ziehen zu müssen (bis zu 40%)^{13,18,34}. Auf je-den Fall sollte die Steroid/SASP Therapie fort-gesetzt werden¹⁸.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Krankheitsverlauf von 11 an Morbus Crohn erkrankten Kindern mitgeteilt, wobei der Be-obachtungszeitraum nach zweifelsfreier Diagnose mindestens 2 Jahre betrug. Die Kinder waren bei Diagnose im Durchschnitt 11 Jahre (6 10/12-16 2/12) alt. Beschrieben wurden die besonderendia-gnostischen Schwierigkeiten in der Frühphase der Erkrankung. Erst nach einem mittleren Zeitintervall von fast 2 Jahren stand die Diagnose einwandfrei fest. Als hinweisende Symptome hatten Bauchschmer-zen, Durchfälle und eine Verzögerung in der kör-perlichen Entwicklung zu gelten. Laborchemisch lie-ßen sich die Blutsenkung, das Serumeisen und die quantitativen Immunglobuline als Aktivitätsparameter benutzen. In den Untersuchungskatalog sind regel-mäßig die Befunde von Seiten der Radiologie, En-doskopie und Histologie mit einbezogen. Der Morbus Crohn bestätigte sich als bevorzugt rechtsseitige chronisch-entzündliche Darmerkrankung, wobei jeder Abschnitt des Gastrointestinaltraktes krankhaft verändert sein konnte. Die Beurteilung der Röntgen-befunde wurde unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten "Schlangenbader Kriterien" vorgenommen. Auch für die endoskopische Untersuchung mit Ge-websentnahme wurden Kriterien herausgestellt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Diaqnose eines Morbus Crohn rechtfertigen. Dennoch gilt das epi-

theloidzellige nicht-verkäsende Granulom bisher als einziges sicheres Kriterium, weitere Crohn-spezifische Parameter stehen noch aus. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Befunde gegenüber der Colitis ulcerosa wurde vorgenommen. Das therapeutische Vorgehen ist konservativ, wobei sich die Kombinationstherapie von Azulfidine mit einer alternierenden Corticosteroidgabe bewährt hat. Als ultimo ratio hat das operative Vorgehen zu gelten, da sich dadurch die Rezidivhäufigkeit nicht senken ließ. Dennoch stellt auch eine sorgfältige medikamentöse Behandlung keine wirksame Rezidivprophylaxe dar. Der Krankheitsverlauf erwies sich besonders bei jüngeren Kindern als teilweise therapieresistent, während die älteren Patienten die Wachstums- und Gewichtsrückstände langsam aufholten.

9. LITERATUR

- 1 Austrian-German-Swiss-Collaborative Study (1977):
Morbus Crohn bei Kindern. 1. Schlangenbad-Symposium
- 1a BERGMANN, L., KRAUSE, U. (1975). In: Scand. J.
Gastroenterol. 10, S. 725
- 2 BLÄKER, E., SCHÄFER, K.H. und LASSRICH, M.A. (1978):
Colitis ulc. und Colitis gran. im Kindesalter.
Monat. Kinderheilk. 126, S. 411-418
- 3 BRUBIGE, E.J., HUANG, S.S. and BAYLESS, T.M. (1975):
Clinical manifestations of Crohn's disease in chil-
dren and adolescents. Pediatrics, Vol. 55, No. 6,
S. 866-870
- 4 DAS, K.M. (1975): Discussion. In: The management of
Crohn's disease. (Ed. I. T. Weterman, A.S. Pena,
C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 12
- 5 DAS, K.M. (1975): Sulphasalazine metabolism in
patients with Crohn's disease. In: The management
of Crohn's disease. (Ed. I. T. Weterman, A.S. Pena,
C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 161-164
- 6 DYER, N.H. (1975): Corticosteroids and azathioprine
in Crohn's disease. In: The management of Crohn's
disease. (Ed. I. T. Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth)
Amsterdam-Oxford, S. 196-199
- 7 DYER, N.H. (1975): Chronic inflammatory disorders.
In: Paediatric Gastro-enterology, S. 411-431. Edi-
tors: C.M. Anderson and V. Burke. Blackwell Scient-
ific Publication, Oxford.
- 8 DYER, N.H. (1975): Some pitfalls in the assessment
of nutritional disturbance in Crohn's disease. In:
The management of Crohn's disease. (Ed. I. T.
Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford,
S. 208-214
- 9 EHRENPREIS, Th., GIERUP, J. and LAGERCRANTZ, R.
(1971): Chronic regional enterocolitis in children
and adolescents. Acta Paediat. Scand. 60, S. 209-215

- 10 ENGELHOLM, L., MAINQUET, P. and POTVLIEGE, P.
(1975): Radiology in early Crohn's disease of
small intestine. In: The management of Crohn's
disease. (Ed. I. T. Weterman, A.S. Pena, C.C.
Booth) Amsterdam-Oxford, S. 73-76
- 11 FIELDING, J.F. (1975): Retrospective and prospec-
tive studies on 300 patients with Crohn's disease.
In: The management of Crohn's disease. (Ed. I.T.
Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford,
S. 138-140
- 11a FÜDISCH, H.J., TOLEDO, R. (1978): Morbus Crohn
des Dickdarms und Colitis ulcerosa. Grundlagen der
morphologischen Differentialdiagnose. In: Klin.
Pädiat. 190, S. 190-195
- 12 GLOTZER, D.J., GARDNER, R.C. and GOLDMAN, H. et al.
(1970): Comparative features and course of ulcerative
and gran. colitis. New Engl. J. med., 282, S. 582
- 13 GLOTZER, J.C. (1971): The surgical treatment and
its result. in: Engel, A. and Larsson, T. (Ed:
Reg. Enteritis) Nordiska Bokhandelns Förlag
- 14 GREENSTEIN, A.J., JANOWITZ, H.D. and SACHER, D.B.
(1976): The extraintestinal complications of Crohn's
disease and ulc. col.: A study of 700 patients.
Medicine Vol. 55, No. 4, S. 401-412
- 15 GRYBOSKI, J.D. and SPIRO, H.M. (1978): Prognosis
in children with Crohn's disease. Gastroenterology
74, S. 807-817
- 16 HARMS, H.K. (1980): Course 939 of the British
Council in Paediatric Gastroenterology, Birmingham;
16.-28.03.1980
- 17 HERFARTH, Ch. and EWE, K. (1977): Die chirurgische
Behandlung des Morbus Crohn. Chirurg 48, S. 569-576
- 18 HOMER, D.R., GRAND, R.J. and COLODNY, H. (1976):
Growth, course and prognosis after surgery for
Crohn's disease in children and adolescents. Pae-
diatrics 59, S. 717-725

- 19 KIRSCHNER, B.S., VOINCHET, O. and ROSENBERG, I.H.
(1978): Growth retardation in inflammatory bowel
disease. *Gastro enterology* 75, S. 504-511
- 20 KORELITZ, B.I., GRIBETZ, D. and KOPEL, F.B.
(1968): Granulomatous colitis in children: A
study of 25 cases and comparison with ulc. col..
Paediatrics, Vol. 42, No. 3, S. 446-457
- 21 KORELITZ, B.I. and SOMMERS, S.C. (1975):
Rectal biopsy studies in Crohn's disease
(histopathology and cellcounts. In: The manage-
ment of Crohn's disease. (Ed. I.T. Weterman, A.S.
Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 13-17
- 22 KRAUSE, U., BERGMAN, L. and NORLEN, B.J.
(1971): Crohn's disease. A clinical study based
on 186 patients. *Scand. J. Gastroent.* 6, S. 97-108
- 23 LAGERCRANTZ, R. (1975): Crohn's disease in chil-
dren and adolescents. In: The management of Crohn's
disease. (Ed. I.T. Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth)
Amsterdam-Oxford, S. 37-40
- 24 LAUFER, I. and COSTOPOULOS, L. (1978): Early
lesions of Crohn's disease. *Am. J. Roentgenol.*
130, S. 307-311
- 25 MÖRL, M., ZÜBERLEIN, H.-G. und CLASSEN, M. (1978):
Morbus Crohn. Verlauf und Prognose bei 169 Kranken.
DMW 103, S. 1325-1329
- 26 MORSON, B.C. and DAWSON, I.M.P. (1972): In-
flammatory disorders. In: *Gastro-intestinal Patho-
logy*. Blackwell Scientific Publications, Oxford-
Edinburgh, 20, S. 264
- 27 NUGENT, F.W. (1974): Crohn's colitis comes of age.
The Am. J. of Gastroent., S. 471-475
- 28 O'DONOGUE, D.P. and DAWSON, A.M. (1977): Crohn's
disease in childhood. *Archives of Disease in
Childhood*. 52, S. 627-632

- 29 REIFFERSCHIED, M. (1975): Chirurgie des Morbus Crohn. Med. Klin. 70, Nr. 17, S. 747-756
- 30 ROGERS, B.H., CLARK, L.H. and KIRSNER, J.B. (1971): The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: An analysis of a computerized file of 1400 patients. J. Chronic. Dis. 24, S. 743
- 31 SHOVE, D.C. and MORSON, B.C. (1975): Histopathology of rectal biopsies in Crohn's disease. In: The management of Crohn's disease. (Ed. I.T. Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 20-23
- 32 SIMPKINS, K.C. (1975): The barium enema in Crohn's colitis. In: The management of Crohn's disease. (Ed. I.T. Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 62-67
- 33 SINGLETON, J.W. (1977): NCCDS: Results of drug treatment. Gastroent. 70, S. 439
- 34 STOCK, W., MÜLLER, J.M. und NOHR, L. (1979): Das Rezidiv nach chirurgischer Behandlung des Morbus Crohn. DMW 104, S. 47-51
- 35 VAN HEES, P.A., VAN ELFEREN, L., MARGRY, R. et al. (1975): Factors that may influence the effect of Salazopyrin. In: The management of Crohn's disease. (Ed. I.T. Weterman, A.S. Pena, C.C. Booth) Amsterdam-Oxford, S. 175-182
- 36 WHITTINGTON, P.F., BARNES, H.V. and BAYLESS, T.M. (1977): Medical management of Crohn's disease in adolescence. Gastroent. 72, S. 1338-1344

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. med. D. Kaiser für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Unterstützung bei der Herstellung der Arbeit bedanken.

Gleichzeitig möchte ich Herrn Professor Dr. med. Vogel vielmals für die Überlassung der Histologien und die mir gegebenen Anregungen zum Kapitel der mikroskopischen Interpretation danken.

Mein Dank gilt ferner den Mitarbeitern der Kinderklinik und Poliklinik des Kaiserin-Auguste-Victoria-Hauses für die immer wieder freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Name: Zahn
Vorname: Bernhard Michael
Geburtsdatum: 09.05.1957 in Berlin
Wohnort: Brentanostr. 10, 1000 Berlin 41
Eltern: Heinz Zahn (Oberregierungsrat) geb. 19.07.19
Anneliese Zahn, geb. Alex
(Krankenschwester) geb. 01.12.26
Schule: 1964-1970 St. Ludwig-Grundschule
1970-1974 Paulsen-Gymnasium
1974-1976 St. Marien-Gymnasium
1976 Abitur
Studium: 1976-1982 FU-Berlin
Examen: 1.12.1982 Approbation zum Arzt
Berufstätigkeit: Seit 01.01.1983 Assistenzarzt in der unfall-
chirurgischen Abt. des Diakonie-Krankenhauses
Rotenburg/Wümme
(Chefarzt Dr. H. Rudolph)

alldruck-druckerei burckhard zöllner
hindenburgdamm 136, 1-45
tel. 833 26 76

